VIOREL ŞERBAN STUART BRINK

DIABETUL ZAHARAT AL COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI

EDITURA DE VEST

Scanned with OKEN Scanner

SUB REDACŢIA

VIOREL ŞERBAN

STUART BRINK

DIABETUL ZAHARAT AL COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI

EDITURA DE VEST
TIMIŞOARA, 1996

Scanned with OKEN Scanner

EDITED BY

VIOREL ŞERBAN STUART BRINK

CHILDHOOD AND ADOLESCENT DIABETES MELLITUS

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-36-0281-7
© – 1996 – Toate drepturile asupra acestei versiuni aparţin Editurii de Vest,
Timişoara, Piaţa Sfântul Gheorghe nr. 1, ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

1. Epidemiologia diabetului copilului şi adolescentului în lume ... *Anders Green* 19

2. Epidemiologia diabetului copilului şi adolescentului în România *Viorel Şerban* 26

3. Etiopatogenia diabetului zaharat la copil şi adolescent ..... *Dan Cheţa* 33

4. Diagnosticul diabetului zaharat insulinodependent la copil şi adolescent ..... *Nicolae Miu, Mariana Andreica* 51

5. Diabetul şi pubertatea ..... *David B. Dunger* 60

6. Copilul mamei diabetice ..... *Margit Şerban* 76

7. Diabetul copilului mic ..... *Stuart Brink* 89

8. Diabetul zaharat al adolescentului ..... *John Court* 98

9. Alimentaţia copilului şi adolescentului cu diabet zaharat insulinodependent ..... *Ioan Popa, Iulian Velea* 103

10. Tratamentul insulinic ..... *Larry Deeb, Carmen Patap* 117

11. Hipoglicemia postinsulinică la copilul diabetic ..... *Gyula Soltész* 125

12. Exerciţiul fizic ..... *Viorel Şerban* 131

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Cartea de față este, după știința noastră, prima de acest gen din România. Ea a fost scrisă dintr-o recunoscută și acută lipsă de informații larg accesibile privind problema diabetului copilului și adolescentului.

Diabetul copilului, aproape în totalitate insulinodependent, prezintă unele caracteristici clinice și terapeutice legate de vârstă. Îngrijirea sa și mai ales a adolescentului cu diabet în România este disputată între pediatri, care afirmă: „copilul diabetic este, în primul rând, copil și apoi diabetic", și diabetologi, care spun: „copilul cu diabet nu este altceva decât un diabetic mai mic." Ca de obicei, adevărul se află între cele două extreme.

În țara noastră, astăzi, pediatrii și diabetologii tratează și dispensarizează fiecare aproximativ jumătate din numărul total de pacienți. Rezultatele, conform ultimelor sondaje efectuate prin dozarea hemoglobinei glicozilate, sunt parțial satisfăcătoare, dar trebuie întreprinse măsuri susținute pentru ameliorarea lor.

În primul rând, este necesară perfecționarea medicilor pediatri pentru atingerea unei pregătiri care să le permită o contribuție decisivă în acest sens. Împlinirea deziderатului propus depinde de ei înșiși și de adoptarea unor măsuri logistice ce le vor facilita obținerea competenței de diabetologie, în urma unei pregătiri intensive în centre specializate.

Apoi, este obligatorie o mai bună bază materială specifică diabetului, pentru monitorizarea glicemiei, glucozuriei și cetonuriei în unitățile medicale, cât și, mai ales, la domiciliul bolnavilor.

În fine, rețeaua sanitară, începând cu medicul de familie, medicul școlar, generalist, pediatru și diabetolog, va trebui să depună eforturi mult mai mari pentru educația copiilor bolnavi și a familiilor lor în vederea cooperării cu medicul, scopul final fiind unul singur, ameliorarea controlului glicemic, prelungirea speranței de viață și optimizarea calității acesteia.

Lucrarea se adresează nu numai specialiștilor pediatri, ci și diabetologilor și generaliștilor, medicilor de familie, studenților în medicină și chiar familiilor copiilor diabetici.

Volumul „Diabetul zaharat al copilului și adolescentului" este scris de către reputați specialiști pediatri și diabetologi din țară și din străinătate, cu o experiență îndelungată în domeniu.

Scanned with OKEN Scanner

FOREWORD

The book you are supposed to read represents – as to our knowledge –, the first one of this type in Romania. It was written out of an acute and generally known lack of accesible information concerning the problems of diabetes mellitus in childhood and adolescent age.

Childhood diabetes – almost always insulindependent presents some clinical and therapeutic characteristics of the respective age. In Romania, the care of a diabetic child, but even more so of a diabetic adolescent generates a dispute between the pediatricians, who claim that „the diabetic child is mainly a child and only in the second place a diabetic", and the diabetologists, who affirm that "a diabetic child is but a younger diabetic patient." As it usually happens, the truth is to be found somewhere between the two extremes.

In today's Romania, the pediatricians and diabetologists treat and advise approximately the same percent of the total number of patients. According to the latest investigation performed by the method of glycosilated hemoglobin control, the results seem to be satisfactory, but further measures to their improving are necessary.

First of all, the continuation of the pediatricians' training is required so as to achieve a professional level that should enable them in performing improvement. To reach such a goal depends booth on themselves and on some logistic measures that will enable them with competence in diabetology as a result of intensive trainig in specialized centres.

Further on, an improvement of the material endowment required by diabetology is necessary, to ensure the monitoring of glycemia, glycosuria and ketonuria and for the education of the patients both within the medical centres and, what seems to be even more important, at the patients' homes.

Finally, the family physician, the school physician, the general practitioner, the pediatrician and the diabetologist – that is to say: the entire health care network-is supposed to make intensified efforts to ensure the education of the suffering children and of their families, so that they should cooperate with the physician, the final aim being one and the same for all of them, namely the ideal glycemic control, leading to the prolongation of the life expectation and the improvement of its quality.

Scanned with OKEN Scanner

Domniile lor, la sugestia „Organizației Naționale Române pentru Ocrotirea Copilului și Adolescentului Diabetic (ONROCAD)" și a „Fundației Cristian Șerban pentru ajutorarea copiilor bolnavi" din Timișoara, au acceptat cu generozitate să-și aducă importanta contribuție fără de care această carte n-ar fi văzut lumina tiparului.

Pentru această colaborare le suntem recunoscători tuturor, dar mai ales Societății Internaționale pentru Studiul Diabetului Copilului și Adolescentului (ISPAD), care contribuie în acest mod, alături de noi, la formarea unei rețele de diabetologie pediatrică competentă, capabilă să rezolve în viitorul nu prea îndepărtat toate aspectele de diabetologie infantilă din țara noastră.

Autorii nădăjduiesc că își aduc astfel o modestă contribuție la o mai bună înțelegere a acelui important și gingaș univers, care este diabetul copilului și adolescentului.

VIOREL ȘERBAN
STUART BRINK

Scanned with OKEN Scanner

This book is aimed not only for the specialists in pediatrics, but for the diabetologists and general practitioners as well, for the family physicians, for the medical students and even for the families with diabetic children.

As you can see, the book entitled Childhood and Adolescent Diabetes Mellitus was written by reputed specialists in pediatrics and diabetology, from our country and from abroad, all of them having an important experience in the field.

Prompted by the „Romanian National Organization for the Care of the Diabetic Children and Teenagers (ONROCAD)" and the „Cristian-Serban-Foundation" in Timişoara, all those specialists have generously accepted to contribute to this book that could not have been published otherwise.

We are greatly indebted to them, but most of all to the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetics (ISPAD) that has thus contributed on our side to the coming into being of a competent network of pediatric diabetology, capable to deal with all the aspects of childhood diabetology in our countryin the near future.

The authors humbly hope to contribute to a better understanding of the important and frail world of the diabetic children and teenagers.

VIOREL ŞERBAN
STUART BRINK

inv. 145598

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1

EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI ÎN LUME

Anders Green

I. INTRODUCERE

Apariţia diabetului zaharat insulinodependent (DID) este consecinţa distrucţiei autoimune a celulelor producătoare de insulină ale pancreasului. Această distrucţie se produce pe baza susceptibilităţii genetice şi în interacţiune cu factori de mediu (4); dar în etiopatogenia DID există încă numeroase detalii ce mai trebuie clarificate.

Acest capitol sintetizează datele referitoare la epidemiologia DID. Dintr-o serie de motive, aceasta se bazează pe incidenţă mai mult decât pe prevalenţă. Mai întâi, deoarece informaţiile legate de prevalenţă sunt limitate în comparaţie cu volumul în permanentă creştere al datelor de incidenţă. În al doilea rând, incidenţa reflectă mai fidel evoluţia bolii şi este preferată prevalenţei atunci când se discută despre cauzalitate şi istorie naturală.

II. DISTRIBUŢIE GEOGRAFICĂ

În pofida unei activităţi de cercetare în continuă creştere în domeniul epidemiologiei DID, distribuţia geografică a bolii este cunoscută într-un procent de numai 5% din populaţia totală a globului (2). Majoritatea studiilor au fost efectuate în emisfera nordică, îndeosebi în Europa şi America de Nord (6).

Scanned with OKEN Scanner

1. Incidența DID în Europa

Până relativ recent, opinia generală consta în afirmarea existenței unui gradient (diferență) „nord-sud" în incidența DID (2), cele mai mari rate din lume întâlnindu-se în nordul Europei. Informațiile noi, îndeosebi cele furnizate de studiul EURODIAB ACE (3), au modificat acest tablou. Tabelul I prezintă ratele incidenței DID cu debut la vârsta copilăriei în Europa, așa cum au fost ele raportate de EURODIAB ACE (3) și de Karvonen și colab. pentru studiul DIAMOND (6).

Tabelul I

Ratele standardizate ale incidenței DID (la 100 000, pe an) în Europa, la grupa de vârstă 0–14 ani (3, 4)*

Țara	Regiunea	Perioada	Băieți	Fetițe
Țările nordice				
Finlanda	Întreaga țară	1983–88	36,9	31,6
Norvegia	Întreaga țară	1978–82	23,3	20,7
Suedia	Întreaga țară	1977–83	24,2	22,0
Danemarca	Două regiuni	1989–90	21,5	21,4
Islanda	Întreaga țară	1980–89	10,5	11,1
Țările Baltice				
Estonia	Întreaga țară	1983–88	10.7	10,0
Letonia	Întreaga țară	1983–88	6,4	6,7
Lituania	Întreaga țară	1983–88	6,5	7,0
Insulele Britanice				
Anglia	Oxford	1989–90	17,8	14,9
	Yorkshire	1978–90	13,6	(ambele sexe)
Scoția	Întreaga regiune	1977–83	20,1	19,6
	Tayside	1980–83	21,5	18,2
Irlanda de Nord	Întreaga țară	1989–90	17,8	15,4
Europa Centrală				
Olanda	Întreaga țară	1978–80	9,9	9,5
	Întreaga țară	1988–90	12,3	12,3
Belgia	Regiunea Antwerp	1989–90	9,2	10,4
Franța	Patru provincii	1989–90	7,8	7,8
Luxemburg	Întreaga țară	1989–90	12,1	12,6
Germania	Fosta RDG	1982–84	7,0	7,0
Austria	Întreaga țară	1979–84	7,9	7,3
Elveția	Întreaga țară	1970–92	7,2	(doar băieți)
Slovacia	Întreaga țară	1985–92	8,0	9,9
Ungaria	18 județe	1989–90	7,7	7,5
Slovenia	Întreaga țară	1989–90	5,2	5,7
Croația	Întreaga țară	1985–92	2,4	2,5
Macedonia	Întreaga țară	1985–92	2,4	2,5
Europa de Est				
Rusia	Districtul Novosibirsk	1983–89	4,6	4,9
Polonia	9 provincii vestice	1989–90	5,3	5,8

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Țara	Regiunea	Perioada	Băieți	Fetițe
	3 orașe	1989–90	5,7	6,0
	Provincia Rzeszow	1980–92	5,7	4,9
România	București	1989–90	4,6	5,7
Europa de Sud				
Italia	Torino	1984–86	7,8	9,1
	Lombardia	1989–90	7,6	5,9
	Lazio	1989–90	7,2	5,8
	Estul Siciliei	1989–90	11,2	9,0
	Sardinia	1989–90	33,5	26,9
Portugalia	3 districte	1989–90	10,1	4,9
Grecia	Regiunea Atena	1989–90	10,9	7,7
	Regiunea Thessaloniki	1989–90	5,3	3,8
	Întreaga țară	1992	6,2	6,3
Spania	Madrid	1985–88	11,8	10,9
	Catalonia	1989–90	10,5	10,6
Malta	Întreaga țară	1980–87	12,7	13,6

* Populațiile standard diferă puțin una față de alta, dar în general sunt formate din aceleași grupe de vârstă (0–4; 5–9; 10–14 ani), de ambele sexe și de dimensiuni egale.

Este evidentă diferența dintre incidența în țările nordice, îndeosebi din Finlanda, și cele din restul Europei. Global, Europa se caracterizează printr-o diferență de peste 10 ori între incidența cea mai mare (35 cazuri noi: Finlanda) și cea mai mică (2–3 cazuri noi: Macedonia) la 100 000 de copii. Distribuția geografică a incidenței, departe de a fi caracterizată printr-un simplu gradient nord-sud, reflectă o variabilitate extraordinară, cu diferențe semnificative între regiuni învecinate. Astfel, Sardinia reprezintă un „punct fierbinte" cu o incidență apropiată de cea a Finlandei și care este de câteva ori mai mare decât aceea a populației mediteraneene din jurul său. Țările Baltice sunt o altă zonă de contraste. Estonia, caracterizată prin similarități etnice și culturale cu Finlanda, are o rată a incidenței de aproape trei ori mai mică decât a acesteia. Islanda, constituită în urmă cu multe sute de ani prin migrarea populației din vestul Norvegiei, are o incidență mult mai mică decât a acesteia și chiar decât a Marii Britanii (de unde se pare că a existat, de asemenea, influență genetică asupra populației Islandei). Mai mult decât atât, și între Danemarca și Germania există o diferență a incidenței de peste 3 ori.

În sudul Europei incidența este ceva mai mare decât în centrul său, așa cum se observă în Sicilia, Malta și Spania, față de Franța, Austria, Ungaria, Elveția, Slovacia și mare parte din Italia. Rămâne de stabilit dacă această uriașă diferență a incidenței DID în Europa se datorează diferenței susceptibilității genetice, distribuției diferite a factorilor de mediu determinați, sau unei combinații a acestora. Totuși, variabilitatea considerabilă existentă între populații asemănătoare din punct de vedere genetic (Finlanda față de Estonia și Ungaria; Norvegia față de Islanda) sugerează că factorii de mediu contribuie în mod substanțial la această variație geografică.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește populația Europei, se poate estima că, din totalul actual de aproximativ 100 de milioane de copii cu vârsta 0–14 ani, în jur de 10 000 vor dezvolta anual DID.

2. Incidența DID în afara Europei

Epidemiologia DID în afara Europei a fost revizuită de curând (6,10). Datele recente sunt prezentate în tabelul II. Valorile incidenței în America de Nord sunt comparabile cu cele din Marea Britanie și Europa Centrală, dar ceva mai mici în cazul populației de culoare decât în cazul celei albe (7, 9). Cele câteva studii efectuate în America de Sud sugerează valori ale incidenței în această regiune de sub 7 la 100 000 (și posibil chiar mai mici).

Tabelul II

Ratele standardizate ale incidenței DID (la 100 000, pe an) în afara Europei, la grupe de vârstă 0–14 ani (6, 10)*

Țara	Regiunea	Perioada	Băieți	Fetițe
America de Nord				
	Allegheny Co., PA	1978–83	12,1	14,8
	Colorado	1978–83	13,8	16,4
	Jefferson Co., AL	1979–83	8,8	14,4
	North Dakota	1979–83	16,0	19,5
	Rachster MN	1970–79	19,7	22,1
	San Diego, CA	1978–80	9,6	9,1
Canada				
	Montreal		9,0	9,4
	Insulele Prince Edward		25,6	25,1
America de Sud				
Argentina			6,7	(la ambele sexe)
Asia și Oceania				
Australia	Vestul Australiei	1985–89	13,2	(la ambele sexe)
	New South Wales	1990–91	14,5	(la ambele sexe)
Noua Zeelandă	Anckland	1982–85	8,2	7,2
	Canterbury	1982–85	10,2	12,9
Japonia	Hokkaido	1985–87	2,3	(la ambele sexe)
Coreea	Seoul	1985–86	0,6	0,8
China	Shanghai	1980–91	0,6	0,8
Orientul Mijlociu				
Israel	Întreaga țară	1989–89	4,4	6,7

* Populațiile standard diferă puțin una față de alta, dar în general sunt formate din aceleași grupe de vârstă (0–4; 5–9; 10–14 ani), de ambele sexe și de dimensiuni egale.

Scanned with OKEN Scanner

În Australia şi Noua Zeelandă valorile incidenţei în populaţia de origine europeană sunt comparabile cu cele din Europa Centrală. Nu au fost publicate până în prezent date spre incidenţa DID la băştinaşii din Australia.

În cazul tuturor populaţiilor asiatice studiate până în prezent s-au constatat rate scăzute ale incidenţei (5).

În multe populaţii apariţia DID în copilărie este extrem de rară. Aceasta pare a fi cazul regiunii Cercului Polar şi al populaţiei de culoare din Africa.

Lipsesc încă multe date de epidemiologie a DID privind populaţiile din Asia, Africa şi America. Combinată cu informaţiile provenite din studiile asupra populaţiilor migratoare, această cercetare epidemiologică descriptivă va constitui o sursă extrem de importantă în formularea ipotezelor etiopatogenice ale DID.

3. Tendinţe de lungă durată şi tendinţe sezoniere în incidenţa DID

Până în urmă cu 10 ani se credea că DID este o boală stabilă din punct de vedere al incidenţei şi al riscului individual. Studiile populaţionale ulterioare de lungă durată au demonstrat, însă, un model mult diferit.

În majoritatea ţărilor din Europa s-a constatat o creştere constantă a incidenţei DID (1), ajungând până la dublarea acesteia în decurs de o generaţie (1).

Deşi au fost făcute încercări de a acorda modificările în timp ale incidenţei cu cele ale factorilor de mediu, ca de pildă, cele legate de obiceiul de a alăpta (alimentaţie naturală), nu au fost găsite până în prezent explicaţii sigure. Întrucât incidenţa în creştere nu poate fi atribuită îmbunătăţirii speranţei de viaţă şi nici creşterii ratei de reproducere a pacienţilor cu DID (4), această tendinţă de lungă durată pare a fi indusă fie de acţiunea unor factori de mediu deocamdată încă necunoscuţi, fie de modificarea susceptibilităţii individuale faţă de boală. Majoritatea unor asemenea viitoare tendinţe ale incidenţei DID în diferite populaţii poate oferi cheia unei înţelegeri mai complete a etiologiei sale.

S-a constatat frecvent că în cursul anotimpurilor reci (toamna şi iarna) sunt diagnosticate mai multe cazuri de DID la vârsta copilăriei decât primăvara şi vara. Unele studii au arătat că această tendinţă sezonieră este observată în special în anii pubertăţii şi mai puţin în primii ani de viaţă.

Întrucât distrucţia celulelor beta pancreatice poate începe cu câţiva ani înaintea debutului clinic al bolii, apariţia sezonieră a noilor cazuri de DID reflectă mai degrabă variaţiile sezoniere ale susceptibilităţii individuale la diverşi factori de mediu, precipitanţi. O altă explicaţie posibilă ar putea fi necesarul crescut de insulină endogenă din cursul lunilor de iarnă, ceea ce poate precipita debutul clinic al bolii, la subiecţi având deja un grad avansat de distrucţie a celulelor beta. În fine, această variaţie poate fi explicată prin heterogenitatea evoluţiei naturale a DID: de exemplu, unele cazuri sunt epidemice, cu apariţie rapidă îndeosebi în lunile de iarnă, în timp ce restul cazurilor au o evoluţie naturală mai lentă şi îndelungată.

Scanned with OKEN Scanner

4. Incidența DID în funcție de vârstă și sex

Analiza detaliată a unei mari cantități de informație a arătat, în mod repetat, că în primii 15 ani de viață incidența DID prezintă un vârf la vârsta preșcolară și un altul în jurul pubertății. Tendința este similară pentru ambele sexe, dar vârful constant la pubertate apare ceva mai precoce în cazul fetițelor. Această relație a incidenței DID cu vârsta poate reflecta faptul că omul are o susceptibilitate crescută pentru boală la anumite vârste sau/și că expunerea la factorii de mediu etiologici este asociată vârstei.

Incidența DID după vârsta copilăriei a fost mai puțin studiată, fiind ceva mai dificil de estimat la adult. Într-un studiu populațional suedez, Ostman și colaboratorii (8) au constatat că incidența DID la grupa de vârstă 15–34 de ani rămâne constantă, la un nivel relativ scăzut. O constatare remarcabilă și, până în prezent neexplicată, provenită din studiile efectuate în zonele cu risc crescut pentru apariția DID, este aceea că, la vârsta adultă, bărbații par a avea un risc considerabil mai mare decât femeile, așa cum s-a observat în Suedia (8) și în alte țări. Studii viitoare asupra incidenței DID la vârsta adultă în populațiile cu risc redus pentru boală, sunt extrem de necesare.

Până nu de mult se constata frecvent că băieții prezintă un risc ceva mai crescut comparativ cu fetițele. Se pare că majoritatea datelor proveneau din studii asupra populațiilor cu risc mare sau mediu pentru DID. Informații noi despre DID în populațiile cu incidență mică sugerează că, în cazul acestora din urmă, cele două sexe au un risc similar, după cum se observă în tabelele I și II.

Este foarte probabil ca influența sexului asupra riscului DID să interacționeze cu factori ne-genetici până în prezent necunoscuți.

III. COMENTARII FINALE

După cum am arătat, epidemiologia DID prezintă variații mari în general, dar în mod deosebit în Europa.

În plus, această variabilitate este reflectată și de tendințele diverse legate de vârstă și sex ale incidenței. Înainte de a înțelege pe deplin distribuția geografică a DID sunt încă necesare informații de bază legate de epidemiologia acestei boli, esențiale pentru formularea ipotezelor privitoare la etiologia și, în consecință, la prevenirea sa. Datorită variabilității uriașe constatate în Europa, ea reprezintă locul ideal pentru desfășurarea unor studii standardizate, cross-naționale, de epidemiologie și etiologie a DID. Asemenea acțiuni, cum este și studiul EURODIAB ACE (3), sunt în curs de a exploata acest potențial.

Un alt efect al intensificării cercetării epidemiologice în DID îl reprezintă furnizarea datelor necesare planificării și dimensionării optime a sistemelor de îngrijire a pacienților diabetici.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BINGLEY, P.J., GALE, E.A.M., *Rising incidence of IDDM in Europe,* Diabetees Care, 1989, 12, 289–295.
2. Diabetes Epidemiology Research International Group, *Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus,* Diabetes, 1988, 37, 1113–1119.
3. GREEN, A., GALE, E.A.M., PATTERSON, C.C. for the EURODIAB ACE Study Group, *Incidence of childhood – onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study,* Lancet, 1992, 339, 905–909.
4. GREEN, A., GALE, E., *The aetiology and pathogenesis of IDDM – an epidemiological perspective*, In: Wiliams, R., Papoz, L., Fuller, J. (eds.), *Diabetes in Europa,* John Libbey & Company, London, 1994, 11–20.
5. JAPAN IDDM EPIDEMIOLOGY GROUP, *Lack of regional variation in IDDM risk in Japan,* Diabetes Care, 1993, 16, 796–800.
6. KARVONEN, M., TOUMILEHTO, J., LIBMAN, I., LaPORTE, R. for the World Health Organization DIAMOND Project Group, *A rewiev of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus,* Diabetologia, 1993, 36, 883–892.
7. KOSTRABA, J.N., GAY, E.C., GAY, Y., *Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Colorado,* Epidemiology, 1992, 3, 232–238.
8. ÖSTMAN, J., ARNQVIST, H., BLOHMÉ, G. et al., *Epidemiology of diabetes mellitus in Sweden. Results of the first year of a prospective study in the population age group 15–34 years.* Acta Med. Scand., 1986, 220, 437–445.
9. RAWERS, M., STONE, R.A., LaPORTE, R.E. et al., *Poisson regression modeling of temporal variation in incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania, and Wielkopolska, Poland,* 1970–1985, Am. J. Epidemiol., 1989, 129, 569–581.
10. TAJIMA, N., LaPORTE, R.E. on behalf of WHO DIAMOND project group *Incidence IDDM outside Europe,* In: Levy-Marchal, C., Czernichow, P. (eds.), *Epidemiology and Etiology of Insulin-dependent Diabetes in the Young,* Karger, Basel, 1992, 31–41.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI ÎN ROMÂNIA

Viorel Şerban

I. INTRODUCERE

De-a lungul ultimelor două decenii cunoştinţele legate de epidemiologia diabetului zaharat insulinodependent (DID) cu debut la vârsta copilăriei şi a adolescenţei, din întreaga lume, au sporit în mod impresionant datorită informaţiilor furnizate de numeroşi autori (1, 2, 5, 11). Două asemenea studii multinaţionale, EURODIAB ACE (3) şi DIAMOND Project (4), care şi-au propus să obţină, într-o manieră standardizată, date referitoare la Europa (3) şi la întreaga lume (4) despre incidenţa DID cu debut în copilărie (0–14 ani), au inclus şi România printre ţările participante. În ambele, însă, cifrele referitoare la ţara noastră provin numai din Bucureşti, până în urmă cu puţin timp datele globale referitoare la prevalenţa şi incidenţa diabetului copilului şi adolescentului în România lipsind.

Din această cauză, Organizaţia Naţională Română pentru Ocrotirea Copilului şi Adolescentului Diabetic (ONROCAD), cu sediul în Timişoara, a iniţiat constituirea unui grup de studiu – ONROCAD STUDY GROUP – format din diabetologi şi pediatri din toată ţara, care şi-au propus descrierea caracteristicilor DID al copiilor şi adolescenţilor din România.

II. PREVALENŢĂ

Prevalenţa reprezintă proporţia de subiecţi cu o anumită boală, dintr-o regiune şi într-un anumit moment. Din datele obţinute până la 1 ianuarie 1995, numărul total al copiilor diabetici din România cu vârsta cuprinsă între 0 şi 16

Scanned with OKEN Scanner

ani era 1 401, 681 băieți și 720 fetițe, respectiv o prevalență globală de 0,28‰, cu un raport băieți : fetițe de 0,93. Aceste cifre sunt semnificativ mai mici decât cele raportate de către alte studii, ca de pildă 2‰ pentru copii de vârstă școlară în SUA (8) și respectiv 1,4‰ pentru diabeticii cu vârstă mai mică de 20 de ani (7, 8) în Scoția.

III. INCIDENȚĂ

Incidența reprezintă proporția de cazuri noi la 100 000 de indivizi, într-o regiune, și într-o anumită perioadă de timp (an), fiind cel mai valoros indice de apreciere a frecvenței DID într-o populație; scopul principal al determinării incidenței este studierea factorilor etiologici ai bolii.

Date recente au demonstrat existența unei variabilități extrem de mari privind incidența DID al copilului în lume și în special în Europa (3, 4), diferențe care nu pot fi explicate printr-un simplu gradient nord-sud.

Din datele obținute de ONROCAD STUDY GROUP, *incidența DID la copii la care debutul bolii are loc între 0–14 ani,* în perioada 1992–1993, în România, *este de 3,57/100 000 pe an.*

Raportat la clasificarea propusă de către EURODIAB (3) pe criteriul riscului pentru DID în copilărie (populații cu risc mic, mediu și mare), incidența DID al copilului în România este una din cele mai mici din Europa, inclusiv față de țările vecine (3, 4, 5, 6, 9, 10, 11) (tabelul I).

Tabelul I

Incidența DID la grupa de vârstă 0–14 ani

	Băieți	Fete
Risc mare (20)		
Finlanda	36,9	31,6
Sardinia	33,5	26,9
Suedia	24,2	22,0
Norvegia	23,3	20,7
Risc mediu (7–19)		
Scoția	21,5	18,2
Anglia	17,8	14,9
Olanda	12,3	12,3
SUA	12,1	14,8
Noua Zeelandă	10,2	12,9
Risc mic (2–7)		
Slovacia	8,0	9,9
Ungaria	7,7	7,5
Croația	7,7	6,7
Slovenia	5,2	7,7

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

	Băieți	Fete
Polonia	5,4	5,8
Israel	4,4	6,7
Rusia	4,6	4,9
România	3,25	3,90
Macedonia	2,4	2,5
Risc foarte mic (2)		
Coreea	0,6	0,8
China	0,6	0,8

În ceea ce privește *influența sexului* asupra riscului apariției DID la copil, se pare că, în timp ce în populațiile cu risc mediu și mare pentru această boală există un ușor exces al sexului masculin (1, 2, 3), în acelea cu risc mic diferența dispare sau chiar se observă o predominanță a sexului feminin (3). În cazul României această constatare este de asemenea valabilă, incidența fiind ceva mai mare, deși nesemnificativă statistic, la fetițe față de băieți: 3,90, respectiv 3,25/100 000/an.

Pe baza studiilor populaționale, în prezent se admite că incidența DID manifestă un vârf de incidență la vârsta preșcolară și un altul în jurul pubertății, după care valorile sale scad și rămân constante (3, 8). Constatarea aceasta se confirmă și în România, observându-se un salt semnificativ al incidenței DID de la grupa cu debut între 0–4 ani la următoarea (5–9 ani), cea mai mare valoare fiind întâlnită la ultima grupă (10–14 ani), deci la vârsta pubertății.

Tabelul II

Incidența DID al copilului, pe grupe de vârstă la debut și pe sexe

Grupa de vârstă	Incidență (±1 DS) la 100 000/an		
	0–4	5–9	10–14
Total	0,90 (0,18)	4,09 (0,33)	5,23 (0,38)
Băieți	0,81 (0,23)	3,66 (0,46)	4,83 (0,51)
Fetițe	0,99 (0,26)	4,35 (0,52)	5,65 (0,57)

Este interesant însă că cifrele se mențin relativ constante și în perioada adolescenței (4,03 la grupa cu debutul bolii între 15 și 19 ani și respectiv 4,21 la 20–24 de ani), la niveluri similare celor constatate în copilărie, dar mai mici decât cel din perioada 10–14 ani (tabelul III).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Incidența DID al copilului și adolescentului în funcție de vârstă la debut, pe sexe

Grupa de vârstă	Incidență (±1 DS) la 100 000/an		
	0–14	15–19	20–24
Total	3,57 (0,19)	4,03 (0,32)	4,21 (0,34)
Băieți	3,25 (0,25)	4,21 (0,35)	4,62 (0,42)
Fete	3,90 (0,28)	3,94 (0,27)	3,72 (0,26)

Este, de asemenea, interesant că, dacă la grupa de vârstă 0–14 ani, există o ușoară predominanță a sexului feminin, în cazul pacienților cu debutul bolii la o vârstă mai mare de 15 ani apare o (nesemnificativă) predominanță a celui masculin.

Numeroase studii au relatat prezența unor diferențe importante în incidența DID la copil în interiorul aceleiași țări (1, 2, 3), fără a fi fost posibile încă explicații plauzibile. Din datele obținute de ONROCAD STUDY GROUP, se remarcă asemenea variații și în România, și anume diferențe extrem de mari în incidența DID la grupa de vârstă 0–14 ani *între județele țării,* mergând de la absența vreunui caz nou în perioada amintită, în județe ca Brăila, Giurgiu, Ialomița, Teleorman, Tulcea, la valori maxime de 6,00–9,04/100 000 pe an în Cluj și Brașov (tabelul IV).

Tabelul IV

Incidența DID în copilărie (0–14 ani), în anii 1992–1993, pe județe și sexe

Județul	Total	Băieți	Fete
Brăila	0	0	0
Giurgiu	0	0	0
Ialomița	0	0	0
Teleorman	0	0	0
Tulcea	0	0	0
Vâlcea	1,04	2,04	0
Călărași	1,32	2,61	0
Bihor	1,43	1,40	1,47
Alba	1,60	2,09	1,09
Neamț	1,76	1,38	2,16
Caraș-Severin	1,82	1,18	2,50
Hunedoara	2,08	4,09	0
Mehedinți	2,10	1,37	2,87
Bistrița-Năsăud	2,35	1,15	3,60
Satu Mare	2,55	1,99	3,13
Gorj	2,55	4,00	1,04
Arad	2,58	3,02	2,11
Timiș	2,60	1,50	1,70

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV (continuare)

Județul	Total	Băieți	Fete
Constanța	2,98	2,66	3,31
Galați	3,18	3,12	3,25
Sălaj	3,32	7,34	1,69
Vrancea	3,32	1,08	5,66
Sibiu	3,61	5,33	1,84
Buzău	3,66	2,69	4,67
Vaslui	3,77	4,12	3,41
Bacău	3,79	1,06	6,60
Dolj	3,85	5,00	2,63
Olt	3,97	4,30	3,63
Argeș	3,98	3,25	4,75
București	4,01	3,02	5,06
Dâmbovița	4,03	4,01	4,10
Maramureș	4,04	5,78	2,25
Mureș	4,08	2,19	6,05
Prahova	4,24	3,65	4,84
Botoșani	4,40	6,93	1,78
Iași	4,53	2,78	6,36
Harghita	4,81	5,87	3,70
Covasna	5,20	5,11	5,29
Suceava	5,56	4,37	6,79
Cluj	6,19	6,37	6,00
Brașov	6,45	4,94	9,04

Județele din centrul și nordul țării au, în general, incidențele cele mai ridicate. Luând în considerare însă cele 3 regiuni geografice și istorice mari (Transilvania, Moldova și Muntenia), nu se constată diferențe semnificative (tabelul V).

În plus, dacă în Transilvania nu se observă diferențe în funcție de sex, atât în Muntenia cât și mai ales în Moldova, valorile sunt mai mari în cazul sexului feminin. Există, de asemenea, *un important gradient nord-sud*, cu incidențe de 4,24 în cazul județelor din nordul țării (22 de județe) și de 2,90 în cazul celor din sud (19 județe).

Tabelul V

Incidența DID la grupa cu debut 0–14 ani, în perioada 1992–1993, în funcție de regiunea geografică, pe sexe

Regiune	Incidență ±1 DS (la 100 000/an)		
	Total	Băieți	Fete
Transilvania (16 județe)	3,74 (0,33)	3,74	3,73
Moldova (12 județe)	3,55 (0,33)	2,86	4,25
Muntenia (13 județe)	3,41 (p, 32)	3,11	3,73

Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII

Riscul apariţiei DID la vârsta copilăriei, în România, este mic şi rămâne relativ constant în perioada adolescenţei.

La ora actuală nu există o explicaţie clară pentru variaţiile extrem de mari ale incidenţei DID al copilului între judeţele ţării şi pentru gradientul nord-sud constatat. Luând în considerare şi absenţa diferenţelor între cele 3 regiuni geografice ale României, explicaţia devine şi mai dificilă. Este posibil ca factorii de mediu, ca şi cei etnici să joace un rol. Studiul ulterior al acestora este necesar pentru explicarea caracteristicilor DID al copilului în România.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BRUNO, D., MERLETTI, F., VUOLO, A. et al., *Sex differences in incidence of IDDM in age group 15–29 yrs. Higher risk in males in province of Turin, Italy,* Diabetes Care, 1993, 16, 133–136.
2. DIABETES EPIDEMIOLOGY RESEARCH INTERNATIONAL GROUP, *Geografic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus,* Diabetes, 1988, 37, 1113–1119.
3. GREEN, A., GALE, E. A. M., PATTERSON, C.C. for the EURODIAB ACE STUDY GROUP, *Incidence of childhood-onset IDDM; the EURODIAB ACE Study,* Lancet, 1992, 339, 905–909.
4. KARVONEN, M., TUOMILEHTO, J., LIBMAN, J. et al., *A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus*, Diabetologia, 1993, 36, 883–892.
5. KOCOVA, M., TRUCCO, M., KONSTANTINOVA, M. et al., *A cold spot of IDDM Incidence in Europe: Macedonia,* Diabetes Care, 1995, 16, 1236–1240.
6. MICHALKOVA, D. M., CERNAY, J., DANKOVA, A. et al., and Slovak Childhood Epidemiology Study Group, *Incidence and prevalence of childhood diabetes in Slovakia* (1985–1992), Diabetes Care, 1995, 18, 315–320.
7. PATTERSON, C. C., THOROGOOD, M., SMITH, J. A. et al., *Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Scotland (1968–1977): Evidence of an increasing incidence.* Diabetologia, 1983, 24, 238–243.
8. REWERS, M., LaPORTE, R. E., KING, H. et al., *Trends in the prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood,* World Health Stat. Quart., 1988, 41, 179–189.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

ETIOPATOGENIA DIABETULUI ZAHARAT LA COPIL ŞI ADOLESCENT

Dan Cheţa

În copilărie şi adolescenţă diabetul este în aproape toate cazurile de tip I (insulinodependent=DID), produs prin distrugerea celulelor beta pancreatice, producătoare de insulină. Procesul distructiv este, în esenţă, de natură imunologică, declanşat pe un fond genetic predispozant, prin intervenţia unor factori de mediu. Durata sa este variată, de la săptămâni la ani de zile, şi decurge în mai multe etape, până ce, la un moment dat, apar semnele clinice ale carenţei de insulină. Supravieţuirea pacienţilor depinde de administrarea exogenă a hormonului, care este obligatorie şi definitivă. Deşi în cunoaşterea etiopatogeniei DID (formă specifică copilului şi adolescentului) au fost făcute progrese importante, o serie de aspecte rămân încă neclare.

Deoarece procesul de distrucţie a celulelor beta prin mecanism imun este cel mai frecvent implicat (în ciuda heterogenităţii acestei afecţiuni) şi fiindcă el urmează acelaşi model, indiferent de vârsta subiectului, în cele ce urmează vom expune schematic principalele sale elemente general valabile şi unele, eventual, specifice copilului: I) Baza genetică; II) Factorii de mediu; III) Conceptul patogenic autoimun; IV) Principalele consecinţe terapeutice.

I. BAZA GENETICĂ

1. Date generale

Se cunoaşte de multă vreme că DID este o afecţiune cu caracter familial, 1 din 20 rude de gradul întâi ale pacienţilor (deci 5%) având riscul de a dezvolta boala, faţă de numai 4 la 1 000 în populaţia generală caucaziană (albă). La gemenii identici ai unei persoane cu DID, care au cele două alele de risc

Scanned with OKEN Scanner

crescut (DR 3 şi DR 4), rata de concordanţă pentru această boală ajunge până la 70%, cifră ce estimează penetranţa genetică maximală. Totuşi, în ciuda acestei influenţe familiale puternice, în practică 90% dintre subiecţii cu DID nu au rude de gradul întâi cu aceeaşi boală.

În tabelul I este prezentat, după unele date, riscul empiric pentru DID; definirea mai precisă a acestor aspecte ar avea o influenţă considerabilă asupra ipotezelor patogenetice privind diabetul (5).

Tabelul I

Riscul empiric pentru DID (5)

Relaţia cu probandul diabetic	Risc
Populaţie generală	0,4%
Frate	5%
Părinte	5%
Copil din tată diabetic	6,1%
Copil din mamă diabetică	2%
Vârsta mamei la naştere > 25 ani	1,1%
Vârsta mamei la naştere < 25 ani	3,6%
Copil din mamă şi tată diabetici	30%
Gemeni monozigoţi (albi)	30–50%
Gemeni monozigoţi (japonezi)	30–50%
Gemeni dizigoţi	5%
Frate şi copil	30%

2. Sistemul HLA şi DID

Descendentul unui pacient cu DID, dacă este identic din punct de vedere HLA, prezintă un risc de 15–25% de dezvoltare a bolii. Genele sistemului HLA sunt de departe cele mai importante în determinarea predispoziţiei genetice pentru această maladie, deşi nu se cunoaşte încă cu precizie întreaga relaţie extrem de complexă dintre diabet şi sistemul HLA, deoarece mai multe gene sunt asociate cu susceptibilitate ori rezistenţă (în grade variabile) faţă de boală. Aprecierea corectă a semnificaţiei diverselor gene devine şi mai dificilă din cauza fenomenului de „linkage disequilibrium", ceea ce înseamnă că pe acelaşi haplotip sunt prezente frecvent împreună două gene, dintre care doar una are implicaţie în producerea DID.

În fine, DID este o boală heterogenă, în care mai pot interveni şi alţi factori în afară de autoimunitate, ce pot duce la distrugerea beta celulară (12).

2.1. *Complexul HLA* (figura 1)

Regiunile claselor I şi II conţin gene ce codifică moleculele HLA din membrana celulară. Acestea sunt compuse dintr-un heterodimer cu un lanţ alfa şi unul beta. Genele care codifică lanţul alfa al moleculelor din clasa I (A, B şi

Scanned with OKEN Scanner

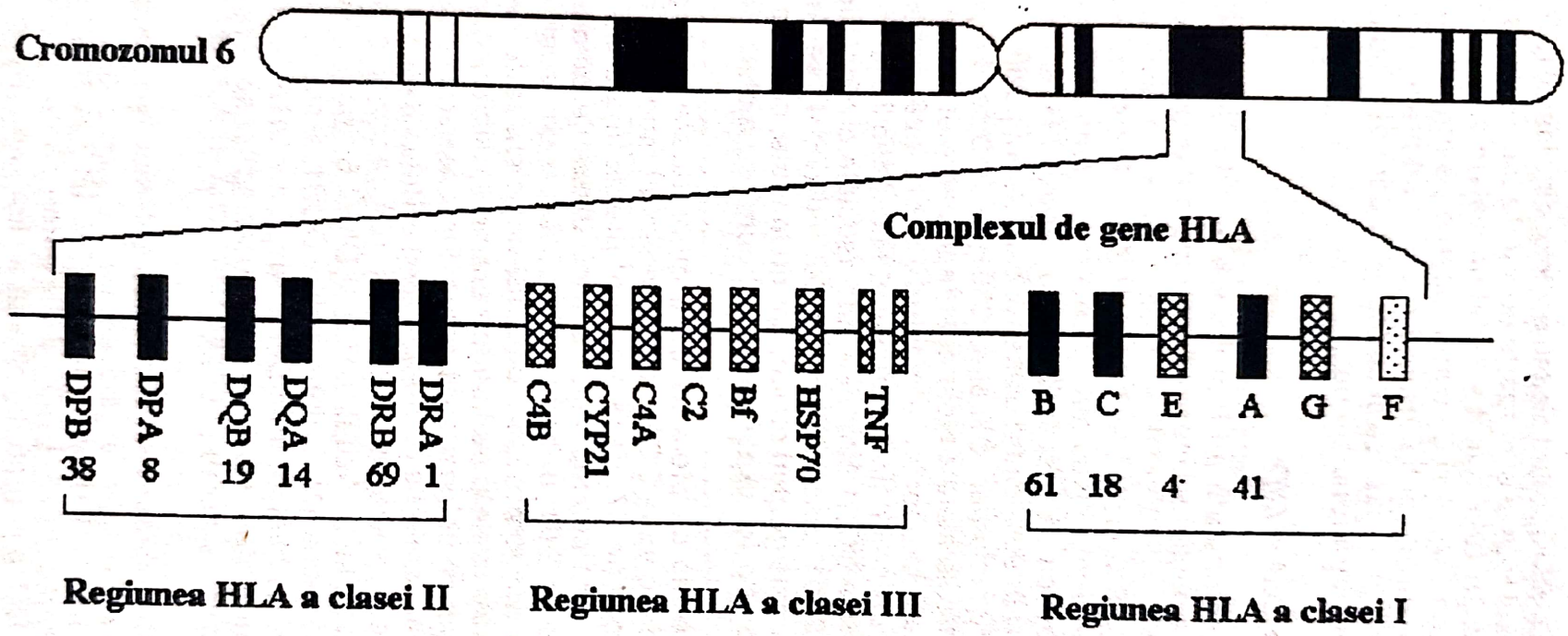


Figura 1. Genele complexului HLA de pe brațul scurt al cromozomului 6 conțin mulți „loci" diferiți. Genele care codifică moleculele de membrană celulară clasice ale clasei I și clasei II (A, B, C, DR, DQ și DP) sunt marcate prin dreptunghiuri pline. Genele ce codifică alte molecule sunt haşurate. Genele a căror expresie este necunoscută sunt marcate cu dreptunghiuri punctate (12).

Scanned with OKEN Scanner

C) și acelea care codifică ambele lanțuri ale moleculelor din clasa II (DR, DQ și DP) sunt prezente în complexul HLA și sunt foarte polimorfe (cu excepția genei DRA ce codifică lanțul DR alfa (în 1992 a fost adoptat un sistem special de notare).

Moleculele din clasa I (A, B și C) sunt prezente pe majoritatea celulelor. Prin contrast, moleculele din clasa II (DR, DQ și DP) sunt prezente mai ales pe monocite, macrofage, celule dendritice și limfocite B, dar pot fi induse pe multe alte celule prin factori ca interferonul gama.

2.2. *Asocieri între HLA și DID*

Primele asocieri semnalate au fost acelea cu HLA-B 15, care au fost găsite la circa 60% dintre pacienți. Ulterior s-au remarcat asocieri mai puternice cu moleculele din clasa II, DR 3 și DR 4, aflate în „linkage disequilibrium" cu precedentele. Printre copiii diabetici, 95% au DR 3 sau DR 4; prin comparație, în populația generală frecvența însumată a acestor antigene este de 50%.

Mai recent, s-a dovedit că susceptibilitatea pentru DID este mai puternic asociată cu unele gene DQ: 90% dintre diabeticii caucazieni pozitivi pentru DR 4 posedă alela DQB1 0302 și numai 10% alela 0301, în timp ce la o populație de control DR 4 pozitivă ambele alele au fost egal reprezentate. Această asociere nu a fost totuși confirmată la populațiile japoneză și chineză, astfel că DQB 1 0302 încă nu apare ca un determinant primar al susceptibilității pentru boală. În mod asemănător, alelele DQB1 0201 (ce este asociată cu haplotipul DR 3 la caucazieni) și DQB1 0301 (asociată cu haplotipul DR 4) se întâlnesc în asociere cu diabetul la unele grupuri etnice, dar nu la toate, ceea ce sugerează că fiecare dintre ele se află în „likage disequilibrium" cu alelele de susceptibilitate (Connor, 1994).

Un candidat puternic ca alelă de susceptibilitate a fost relevat prin secvențializarea ADN din genele DQB1, ce a evidențiat modificări consistente ale aminoacidului din poziție 57: dacă aici sunt prezente alanina, valina ori serina, atunci indivizii sunt susceptibili, pe când prezența acidului aspartic conferă rezistență față de DID. În ansamblu, 90% din diabeticii insulinodependenți caucazieni sunt homozigoți aspartat-negativi, față de 19,5% în populația generală. Totuși, datele de la alte rase nu sprijină această ipoteză: numai 27% dintre diabeticii chinezi sunt homozigoți aspartat-negativi, iar la japonezi frecvența acestei alele nu diferă față de martori (Cavan, 1992).

Pe de altă parte, există anumite haplotipuri HLA ce par să confere un risc redus pentru diabetul copilului. Astfel, DR 2 și DRW 6 tind să aibă un efect protector la multe grupuri etnice. Două dintre alelele DQB1, și anume, DQB1 0602 și DQB1 0603 care apar pe haplotipurile DR 2, respectiv DRW 6, sunt asociate negativ cu boala la toate rasele studiate și ar putea astfel să reprezinte gene protectoare primare (Cavan și colab., 1992).

2.3. *Perspective*

Prin urmare, se pare că deși în producerea DID susceptibilitatea ori rezistența asociate cu genele HLA par să fie determinate predominant de anumite molecule HLA-DQ, o contribuție directă a altor gene din complexul HLA

Scanned with OKEN Scanner

nu poate fi exclusă; deoarece moleculele DQ nu pot determina susceptibilitatea genetică în toate cazurile de DID, zona DQ își poate exercita efectele intratimic, în timpul dezvoltării și diferențierii celulelor T ori extratimic, prin prezentarea preferențială de peptide către celulele T, potențial reactive față de celulele beta. Constatarea că anumite molecule DQ pot determina susceptibilitatea pentru DID este de natură a sugera noi metode de prevenire la subiecții respectivi, cum ar fi utilizarea unor analogi peptidici blocanți (12).

3. Elementele genetice suplimentare

În ansammblu, se consideră că genele complexului HLA ar acoperi 60–70% din predispoziția genetică pentru diabetul insulinodependent.

Pentru restul au fost implicați diverși alți „loci" (tabelul II), dar, cu excepția regiunii genei insulinice de pe brațul scurt al cromozomului 11, rezultatele diferitelor studii sunt contradictorii. În legătură cu regiunea genei insulinice s-a descris un polimorfism major și, la caucazieni, s-au observat două clase principale de alele: clasa I (alele mici) și clasa III (alelele mari). Deși aproape toate studiile populaționale au evidențiat o creștere a frecvenței alelelor din clasa I la pacienții cu diabet insulinodependent, față de martori (Todd, 1990), analizele de tip „linkage" nu au confirmat această idee, ceea ce ar putea reflecta frecvența ridicată a alelelor asociate cu boala, în populația generală.

Tabelul II

Gene asociate cu susceptibilitatea pentru DID la om (7)

Locus genetic	Cromozomul implicat
Polimorfismul genei interleukinei 1 (IL-1)	2
Polimorfismul genei antagoniste a receptorului IL-1	2
Genele din clasa IIa-ale complexului major de histocompatibilitate (HLA-DQ)	6
Polimorfismul genei promotoare a factorului necrozat tumoral alfa (TNF alfa)	6
Polimorfismul genei proteinei 70 de fază acută	6
Polimorfismul genei Mn-superoxiddismutazei	6
Polimorfismul genei insulinice	11

II. FACTORII DE MEDIU

Despre eventualitatea ca o serie de virusuri și unele substanțe toxice să intervină în producerea DID se discută de mai multă vreme. Dar lista factorilor de mediu și informațiile despre ei au sporit spectaculos în ultimii ani, o contribuție esențială în această direcție având-o marile proiecte ce vizează epidemiologia diabetului la copil și adolescent (DIAMOND, EURODIAB etc.).

Scanned with OKEN Scanner

1. Virusuri

Ipoteza intervenţiei virusurilor în diabetogeneză este viu disputată (9, 13, 14 etc.) şi se bazează, în esenţă, pe următoarele argumente: debutul clinic abrupt; variaţia sezonieră a bolii; prezenţa celulelor inflamatorii în insule (insulita) şi distrugerea celulelor beta; raportarea unor legături temporale între infecţia virală (oreion, rubeolă, grupul Coxsackie B) şi apariţia diabetului; cercetări epidemiologice care au demonstrat corelaţia între titrurile ridicate de anticorpi virali specifici (de pildă, grupul Coxsackie B) şi o frecvenţă crescută a DID; existenţa unor modele de diabet indus la animale cu ajutorul virusurilor. Detalierea problemei va porni chiar de la acest ultim punct.

1.1. *Diabetul indus prin virusuri la animale*

a) *virusul encefalomiocarditic (EMC)* este unul dintre cele mai mici virusuri de tip ARN şi aparţine familiei picornavirusurilor (tabelul III). După infectarea cu variantă D (nu şi cu B), la anumite suşe de şoareci celulele beta pancreatice prezintă degranulare şi necroză, pe când alte linii de celule endocrine rămân normale. Susceptibilitatea pentru diabetul indus de virusul EMC se moşteneşte ca o trăsătură autosomală recesivă;

Tabelul III

Picornavirusurile diabetogene la om şi animale (11)

Gen	Virus	Efecte
Aftovirus	Virusul bolii piciorului şi gurii	Diabetogen la cornute
Cardiovirus	Virusul encefalomiocarditic (tulpina M)	Diabetogen la şoareci
	Mengovirusul (Clona 2T)	Diabetogen la şoareci
Enterovirus	Virusul polio	Diabet raportat la om după infectare
	Virusul Coxsackie (grupa A)	Valori crescute de IgM la pacienţii diabetici
	Virusul Coxsackie (grupa B), diverse serotipuri	Diabetogen la oameni şi şoareci, efecte „in vitro" asupra celulelor beta
	Virusul echo	Efecte asupra celulelor beta de om şi şoareci. Valori crescute de IgM la pacienţii diabetici

b) *mengovirusul* (clona 2T) produce encefalită, insulită şi necroze insulare la şoarece;

c) *virusul Coxsackie B4;*

d) *virusul rubeolic,* ce face parte din familia togavirusurilor, foarte apropiat de virusul encefalitei venezuelene, induce necroză a celulelor beta într-un model experimental de infecţie congenitală la iepurii albi;

e) *alte virusuri:* reovirusuri, virusul encefalitei venezuelene etc.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. *Asocierea dintre infecţiile virale şi diabetul insulinodependent la om*

Studiile „in vitro" au arătat, prin folosirea unor tehnici de imunofluorescenţă cu dublă marcare, că diferite virusuri umane, între care virusul urlian, Coxsackie B3, Coxsackie B4, reo-3, pot infecta celulele beta umane.

Studii „in vitro" cu izolarea virusului din pancreasul bolnav sunt o dovadă mult mai concludentă. Aceasta a fost reuşită de către Yoon şi colaboratorii (1979), care au identificat o variantă de Coxsackie B4 de la un copil de 10 ani decedat în urma unei come diabetice inaugurale. Alte studii clinico-morfologice au întărit ideea că la om, în anumite circumstanţe, virusurile Coxsackie B4 şi B5 sunt capabile să infecteze celulele beta.

Totuşi, este evident că DID nu reprezintă o urmare comună a infecţiei cu Coxsackie B4, fiindcă, deşi anticorpii săi sunt prezenţi la mai mult de jumătate din populaţie, numai cel mult 1% din subiecţi dezvoltă boala. Pe de altă parte, aproximativ jumătate din copiii diabetici nu posedă anticorpi anti-Coxsackie B4.

1.3. *Raportări de cazuri şi studii*

În DID recent diagnosticat (sub 3 luni) există un titru de anticorpi neutralizanţi faţă de *Coxsackie* mai ridicat decât la normali sau la diabeticii mai vechi. Studii ulterioare nu au confirmat această observaţie (13), însă mai recent s-a arătat că în Asia frecvenţa anticorpilor pentru Coxsackie B4 ar fi semnificativ mai mare la pacienţiii cu DID (80%) decât la populaţia de control (15%). Noi investigaţii epidemiologice sunt necesare pentru a elucida rolul grupului Coxsackie B în diabetul uman.

Prima corelaţie dintre *oreion şi diabet* a fost făcută în secolul al 19-lea de către Harris. S-au descris ulterior cazuri de diabet apărute după oreion, la intervale de la câteva zile la câteva luni sau chiar ani.

În ceea ce priveşte *virusul rubeolei*, au fost raportate multe cazuri de diabet zaharat la pacienţii cu sindromul rubeolei congenitale (SRC). Ulterior au apărut dovezi că anomaliile endocrine din SRC au o bază autoimună. Astfel, de pildă, 13% din pacienţii cu SRC şi DID cunoscut au prezentat autoanticorpi antiinsulinici, faţă de mai puţin de 1% la populaţia de control şi 49% la pacienţii cu DID nou depistat. De asemenea, pacienţii cu SRC şi DID tind să fie pozitivi pentru anticorpii anti-celule insulare de suprafaţă (ICSA) (Ginsberg-Fellner şi colab., 1987).

Nu toate problemele legate de asocierea dintre SRC şi DID sunt lămurite, dar acest model este important tocmai pentru că aspectele autoimune ale diabetului ce însoţesc SRC sunt similare acelora din diabetul fără SRC.

Între *alte virusuri* cu implicaţii diabetogene se citează virusul citomegalic, rujeolic, poliomiolitic, gripal, hepatitice etc.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. *Asocierea dintre infecțiile virale și diabetul insulinodependent la om*

Studiile „in vitro" au arătat, prin folosirea unor tehnici de imunofluorescență cu dublă marcare, că diferite virusuri umane, între care virusul urlian, Coxsackie B3, Coxsackie B4, reo-3, pot infecta celulele beta umane.

Studii „in vitro" cu izolarea virusului din pancreasul bolnav sunt o dovadă mult mai concludentă. Aceasta a fost reușită de către Yoon și colaboratorii (1979), care au identificat o variantă de Coxsackie B4 de la un copil de 10 ani decedat în urma unei come diabetice inaugurale. Alte studii clinico-morfologice au întărit ideea că la om, în anumite circumstanțe, virusurile Coxsackie B4 și B5 sunt capabile să infecteze celulele beta.

Totuși, este evident că DID nu reprezintă o urmare comună a infecției cu Coxsackie B4, fiindcă, deși anticorpii săi sunt prezenți la mai mult de jumătate din populație, numai cel mult 1% din subiecți dezvoltă boala. Pe de altă parte, aproximativ jumătate din copiii diabetici nu posedă anticorpi anti-Coxsackie B4.

1.3. *Raportări de cazuri și studii*

În DID recent diagnosticat (sub 3 luni) există un titru de anticorpi neutralizanți față de *Coxsackie* mai ridicat decât la normali sau la diabeticii mai vechi. Studii ulterioare nu au confirmat această observație (13), însă mai recent s-a arătat că în Asia frecvența anticorpilor pentru Coxsackie B4 ar fi semnificativ mai mare la pacienții cu DID (80%) decât la populația de control (15%). Noi investigații epidemiologice sunt necesare pentru a elucida rolul grupului Coxsackie B în diabetul uman.

Prima corelație dintre *oreion și diabet* a fost făcută în secolul al 19-lea de către Harris. S-au descris ulterior cazuri de diabet apărute după oreion, la intervale de la câteva zile la câteva luni sau chiar ani.

În ceea ce privește *virusul rubeolei*, au fost raportate multe cazuri de diabet zaharat la pacienții cu sindromul rubeolei congenitale (SRC). Ulterior au apărut dovezi că anomaliile endocrine din SRC au o bază autoimună. Astfel, de pildă, 13% din pacienții cu SRC și DID cunoscut au prezentat autoanticorpi antiinsulinici, față de mai puțin de 1% la populația de control și 49% la pacienții cu DID nou depistat. De asemenea, pacienții cu SRC și DID tind să fie pozitivi pentru anticorpii anti-celule insulare de suprafață (ICSA) (Ginsberg-Fellner și colab., 1987).

Nu toate problemele legate de asocierea dintre SRC și DID sunt lămurite, dar acest model este important tocmai pentru că aspectele autoimune ale diabetului ce însoțesc SRC sunt similare acelora din diabetul fără SRC.

Între *alte virusuri* cu implicații diabetogene se citează virusul citomegalic, rujeolic, poliomiolitic, gripal, hepatitice etc.

Scanned with OKEN Scanner

1.4. *Acțiunea ipotetică a virusurilor*

Actualmente se pot lua în considerație trei teorii asupra modului în care virusurile ar putea influența incidența diabetului: prin citotoxicitate beta-celulară directă; prin declanșarea autoimunității față de insule ca urmare a infectării celulelor beta sau limfocitelor; prin prevenirea diabetului datorită efectelor asupra sistemului imun (5).

S-a presupus inițial că infecțiile virale ar trebui să determine în mod direct o leziune acută beta-celulară. Această idee a fost sprijinită de mai multe raportări de cazuri și studii epidemiologice ce indică o frecvență ridicată a răspunsurilor specifice IgM pentru virusurile Coxsackie la debutul diabetului, leziuni beta-celulare la copii cu infecții fatale prin Coxsackie B, izolarea unor virusuri de la pacienții cu diabet acut și demonstrarea faptului că acestea pot induce, de asemenea, boala la șoareci.

Totuși, astăzi este evident că autoimunitatea contra insulelor apare cu mult timp înaintea debutului clinic al diabetului.

Așadar, dacă virusurile sunt implicate în patogeneză, trebuie luată în considerare posibilitatea ca infecția virală acută sau persistentă să declanșeze procesul autoimun împotriva celulei beta fără producerea obligatorie a unei lezări celulare acute. La om SRC furnizează una dintre cele mai bune dovezi că infecția virală poate fi asociată cu dezvoltarea ulterioară a DID. Aproximativ 20% dintre subiecții care au avut SRC devin diabetici (dar nu și aceia care au avut infecție postnatală cu rubeolă), aceștia posedând gene DR 3 și DR 4.

Pe lângă atenția dată virusurilor ca declanșatori potențiali (triggeri) ai DID, există un interes pentru tulpinile care pot preveni diabetul (14). Studii pe șoarecii NOD au încercat să arate că există virusuri ce determină imunodepresie selectivă. Se știe că aceste animale dezvoltă în mod obișnuit un diabet autoimun cu o incidență de 80% la femelele cu vârsta mai mare de 9–12 luni. Șoarecii NOD nou-născuți sau adulți infectați cu virusul coriomeningitei limfocitare (LCMV), care afectează primar celulele T helper, nu au dezvoltat diabet. În plus, limfocitele de la animale infectate nu au reușit să transfere boala, așa cum fac limfocitele donatorilor neinfectați.

Mai este de notat, în aceeași direcție, că o singură injectare de adjuvant Freund (extract de bacili tuberculoși) poate preveni, de asemenea, diabetul la șoarecii NOD (5).

2. **Agenți chimici și toxici**

O sinteză asupra acestora este prezentată în tabelul IV. Cel mai mult au fost studiate aloxanul și streptozotocinul. Mecanismul prin care acționează *aloxanul* este reprezentat de o interacțiune inițială cu membrana celulei beta. Prevenirea diabetului aloxanic se poate realiza prin administrarea prealabilă de glucoză și – ceva mai puțin – de fructoză sau manoză. Această protecție este stereo-specifică.

Și în cazul *streptozotocinului* legarea de membrana celulei beta reprezintă prima etapă. În interiorul celulei streptozotocinul scade valorile nico-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Agenţi chimici care pot produce diabet zaharat (8)

Cu acţiune ireversibilă	Cu acţiune reversibilă
Aloxan	6-aminonicotinamidă
Streptozotocin	L-asparaginază
Difeniltiocarbazină	Azide
Oxin-9-hidroxiquinolonă	Cianide
Pyriminil	Cyproheptadină
Pentamidină	Acid dehidroascorbic
	Fluoride
	Iodoacetat
	Malonat
	Tiazide
	2-deoxiglucoză
	Manoheptuloză

tin-adenin-dinucleotidului atât prin reducerea sintezei cât şi prin accentuarea degradării. În doze mici dar multiple (fiecare fiind subdiabetogenică), streptozotocinul produce la şoareci un sindrom diabetic asociat cu infiltraţie de mononucleare şi particule virale de tip C în insulele pancreatice. La şobolan, în funcţie de doză, se poate produce un model de diabet asemănător tipului II sau celui de tip I (DID) sever, cu cetoacidoză.

Pentamidina, propusă pentru terapia pneumoniei produsă de „Pneumocystis carinii", poate produce hipoglicemie, urmată uneori de diabet.

Pyriminilul, rodenticid (Vacor), administrat la om (accidental sau în scop de suicid) a indus diabet insulinodependent şi neuropatie severă (Rayfield şi Poon, 1991 – citaţi de 3).

3. **Factori nutriţionali**

La om pare să existe o corelaţie inversă între alimentarea naturală (alăptarea) sugarilor şi incidenţa diabetului copilului (2, 6), ipoteză controversată (1).

Statistic, copiii diabetici au fost alimentaţi natural într-o proporţie mai mică şi pentru perioade mai scurte decât copiii nediabetici. Alimentarea cu lapte de vacă ori cu preparate ce îl conţin ar creşte riscul ulterior pentru DID.

Un argument esenţial al ipotezei este reprezentat de evidenţierea în serul copiilor diabetici nou diagnosticaţi a unor concentraţii crescute de anticorpi antialbumină serică bovină, direcţionaţi în majoritate împotriva unui peptid cu 17 aminoacizi (6, 10). Aceştia au fost depistaţi chiar şi la rudele lor de gradul I.

Laptele de mamă protejează nou-născutul împotriva infecţiilor prin intermediul anticorpilor specifici (IgA secretorie), limfocitelor B şi T citotoxice specific sensibilizate şi prin factorii de apărare nespecifici (componentele complementului). Dacă presupunem o etiologie virală în DID, atunci laptele uman poate juca un rol protector faţă de dezvoltarea acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

O altă explicație ar fi aceea că preparatele alimentare pentru sugari pot conține chimicale sau o încărcătură proteică capabilă să lezeze celula beta; de pildă, în DID este cunoscut un răspuns imun umoral caracterizat prin apariția de autoanticorpi împotriva proteinelor celulare.

4. Alți factori

S-a mai arătat că riscul de apariție a DID depinde de temperatura medie anuală, distanța față de ecuator, caracteristicile etnice ale populației. Diferența de incidență dintre nord și sud a provocat multe comentarii, dar explicația definitivă nu a fost dată.

Ziegler și colaboratorii (1990) au evidențiat tipul de pigmentație cutanată și reactivitatea la lumina ultravioletă în relație cu susceptibilitatea pentru DID. Într-un studiu efectuat în Germania se raportează că la pacienții diabetici insulinodependenți, comparativ cu martorii, predomină culoarea deschisă a ochilor și a pielii și sensibilitatea crescută la ultraviolete. Această observație ar putea însemna o influență directă a radiației ultraviolete asupra sistemului imunitar sau ar putea fi secundară unei legături dintre genele ce determină culoarea ochilor și a pielii și cele care determină diabetul.

III. CONCEPTUL PATOGENETIC AUTOIMUN

Majoritatea autorilor contemporani consideră DID drept o boală autoimună, deși criteriile doctrinare pentru astfel de caracterizare nu sunt total îndeplinite. Așa, de pildă, autoantigenul (ele) ar fi trebuit să fie clar identificat(e) și serul sau celulele mononucleare ale pacienților ar trebui să fie capabile de a transfera boala (De Frozo, 1993).

1. Autoantigenele în DID

Până în prezent a fost stabilită o listă lungă de „antigene candidate", specifice sau nespecifice pentru celula beta, dar rolul lor exact rămâne să fie evaluat în continuare (tabelul V).

Tabelul V

Antigene candidate în DID (7)

Cu specificitate beta-celulară
Insulina/proinsulina
Proteina 38 kD din membrana granulei secretorii de insulină
Carboxipeptidaza H
Proteina p52 din membrana celulară a insulinomului de șobolan
Proteina 155 kD din membrana celulară a insulinomului de șobolan

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V (continuare)

Fără specificitate beta-celulară
Gangliozidele (unele)
Glutamic-acid-decarboxilaza (GAD) de 65 kD și 67 kD
Fragmentul triptic 37/40 kD al unei proteine insulare non-GAD de 64 kD
Proteine insulare de 32,55–72, 120–170 kD
Transportorul de glucoză GLUT-2
Peripherin (58 kD)
Proteinele de fază acută 62 și 65
Albumina serică bovină (BSA)
ABBOS (epitop BSA linear)
Peptidul p69 omolog BSA
Sulfatidele

2. Autoanticorpii în DID

Deşi în serurile pacienţilor diabetici au fost identificaţi mulţi anticorpi circulanţi, nici unul dintre ei nu poate fi privit ca având o importanţă patogenetică primară, fiind mai degrabă consecinţa unei activări polimorfe şi policlonale a limfocitelor B; o parte dintre ei pot servi, totuşi, ca markeri valoroşi ai procesului de distrucţie beta-celulară (7).

2.1. *Anticorpi citoplasmatici anti-celule insulare (ICA)*

Descrişi în 1974 de Bottazzo, au fost studiaţi cel mai mult până în prezent. După discuţii îndelungate, evaluarea lor se face acum standardizat, în unităţi JDF (Juvenile Diabetes Foundation). Această familie de anticorpi IgG recunoaşte mai multe componente insulare cu caracteristici de gangliozide. Prezenţa ICA a fost demonstrată la 60–90% dintre pacienţii cu DID nou depistat, în funcţie de sensibilitatea metodei folosite, prevalenţa şi titrul lor scăzând în raport cu vechimea bolii. Titrurile înalte de ICA prezic o pierdere rapidă a funcţiei beta-celulare după diagnostic; prezenţa lor, mai ales în titruri mari, sporeşte riscul de apariţie a DID în familiile pacienţilor şi la populaţia generală (dar mai puţin semnificativ la această ultimă categorie). Se poate spune că ICA constituie un instrument ştiinţific important pentru predicţia diabetului insulinodependent.

2.2. *Autoanticorpii antiinsulinici (IAA)*

Înaintea iniţierii terapiei insulinice la bolnavii cu DID, IAA au fost semnalaţi de Palmer în 1983. Ei pot fi găsiţi atât la 40% din cazurile nou depistate cât şi la rudele acestora. Prevalenţa lor se corelează invers cu

Scanned with OKEN Scanner

vârsta la debutul diabetului, fiind cel mai frecvent întâlniți în cazul copiilor de vârstă mică.

Prezența combinată a IAA și ICA conferă un risc și mai crescut pentru DID, iar combinația a trei sau patru autoanticorpi are o valoare predictivă de 90%.

2.3. *Anticorpii față de glutamic-acid-decarboxilaza (proteina 64 kD)*

Au fost descoperiți de Baekkeskov în 1992; mai târziu s-a constatat cu surprindere că antigenul 64 kD este de fapt glutamic-acid-decarboxilaza (GAD). Această enzimă, care stă la baza producerii neurotransmițătorului acid gama-aminobutiric (GABA), se găsește în neuronii sistemului nervos central și în celulele beta ale insulelor. Anticorpii anti-GAD pot fi detectabili cel mai precoce la subiecții cu risc de diabet (cu 10 ani înaintea apariției bolii clinice); la debut sunt prezenți la 65–80% din cazuri, fiind remarcabil de stabili după diagnostic. Valoarea lor predictivă rămâne să fie determinată, deși, în combinație cu ICA, par să confere un risc suplimentar.

2.4. *Anticorpii de suprafață anti-celule insulare (ICSA)*

Au fost descriși de Lernmark și colab. în 1978, sugerându-se că sunt specifici și ușor citotoxici pentru celulele beta. În prezent este dificil de spus dacă ICSA pot fi de folos în identificarea subiecților cu risc pentru DID.

2.5. *Autoanticorpii anti-carboxipeptidază H*

Circa 30% dintre subiecții prediabetici par să prezinte anticorpi față de un fragment cu 136 aminoacizi al carboxipeptidazei H din insule.

2.6. *Anticorpii anti-receptor insulinic*

Au fost găsiți la un număr de bolnavi cu acanthosis nigricans și diabet insulinorezistent și apoi și la pacienții cu DID nou depistat, dar această constatare necesită noi confirmări.

3. **Modificările imunității celulare**

O sinteză a acestora este redată în tabelul VI. Infiltrarea cu celule mononucleare a insulelor, observată la pacienții cu DID, este sugestivă pentru o reacție de hipersensibilitate întârziată mediată celular (tip IV). Un sprijin puternic pentru susținerea rolului important al acestui tip de imunitate provine de la studiile pe animale. Celulele splenice de la animale cu diabet acut pot realiza transferul adoptiv al bolii, iar măsurile care inhibă sistemul imunității mediate celular pot preveni boala la modelele pe rozătoare ale DID.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI

Argumente privind intervenția imunității mediate celular în DID (7)

Infiltrarea cu celule mononucleare (MNC) a insulelor
Hipersensibilitatea cutanată la material insular în diabetul de tip I nou depistat
Reactivitatea mononuclearelor de la pacienți cu diabet de tip I nou depistat la material insular „in vitro"
Acomodarea mononuclearelor de la pacienții cu diabet de tip I nou depistat în insulele șoarecilor imunocompromiși
Izolarea de clone celulare CD4+ (T helper) reactive la insule de la pacienți cu diabet de tip I nou depistat
Celule T activate (HLA – clasa II pozitive) crescute
Producerea deficientă de IL-2 în mononucleare de la pacienți cu diabet de tip I nou depistat

4. Celulele mononucleare care infiltrează insulele Langerhans

În momentul diagnosticului, infiltratul inflamator este compus din multe tipuri de celule mononucleare și limfocitare. Nu există date suficiente referitoare la fazele precoce ale leziunii din DID uman, dar pe modele animale celulele dendritice, macrofagele și limfocitele T helper (Th sau CD+) – în această ordine – sunt primele detectate în insule.

Rolul relativ al monocitelor și al limfocitelor CD4+, Th și T citotoxic-supresor (Tc/s sau CD8+) drept celule efectoare care să medieze distrugerea celulelor beta este controversat. Diabetul insulinodependent poate fi prevenit la modele animale prin eliminarea oricăreia dintre aceste celule. Există dovada că celulele T-CD8+ nu sunt necesare pentru distrugerea beta-celulară, dar ele pot accelera un proces distructiv aflat în curs. Dintre celulele T poliferative, clonele CD4+ izolate din infiltratul unor insule de la modele pe rozătoare pot transfera diabetul, probând importanța celulelor Th în fazele precoce ale patogenezei DID (7).

5. Mecanismele efectoare

Mecanismele celulare și biochimice prin care celulele imune distrug celulele beta nu sunt complet clarificate. Contactele intercelulare directe dintre limfocitele T-CD4+ și celulele beta nu par să fie necesare la modelele animale pentru distrugerea respectivelor celule beta; aceasta sugerează că factorii umorali pot fi implicați în realizarea efectului beta-citotoxic. Celulele mononucleare din infiltratul precoce eliberează (exprimă) ARN mesager pentru diferiți mediatori pro-inflamatori solubili (citokine), adică interleukina – 1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6) și factorul necrozant tumoral alfa (TNF alfa). Există dovezi convingătoare că citokinele acționează ca molecule efectoare în diabetul

Scanned with OKEN Scanner

insulinodependent; modul lor de acțiune incomplet înțeles implică producerea de oxid nitric și probabil de radicali de superoxid, care lezează ADN și inactivează enzimele respiratorii mitocondriale, ducând la generarea deficientă de energie. Din motive necunoscute, citokinele nu reușesc să inducă enzima generatoare de oxid nitric (iNOS) în celulele non-beta; se conturează astfel o explicație atractivă pentru selectibilitatea distrugerii celulelor beta în diabetul insulinodependent.

6. Modele și ipoteze patogenetice

În ultimii ani au fost propuse mai multe „scheme" patogenetice pentru DID, fiecare încercând să schimbe într-un mod cât mai logic datele cunoscute și să suplinească cât mai plauzibil elementele necunoscute.

6.1. *Modelul Copenhaga* (Steno Diabetes Center, Danemarca)

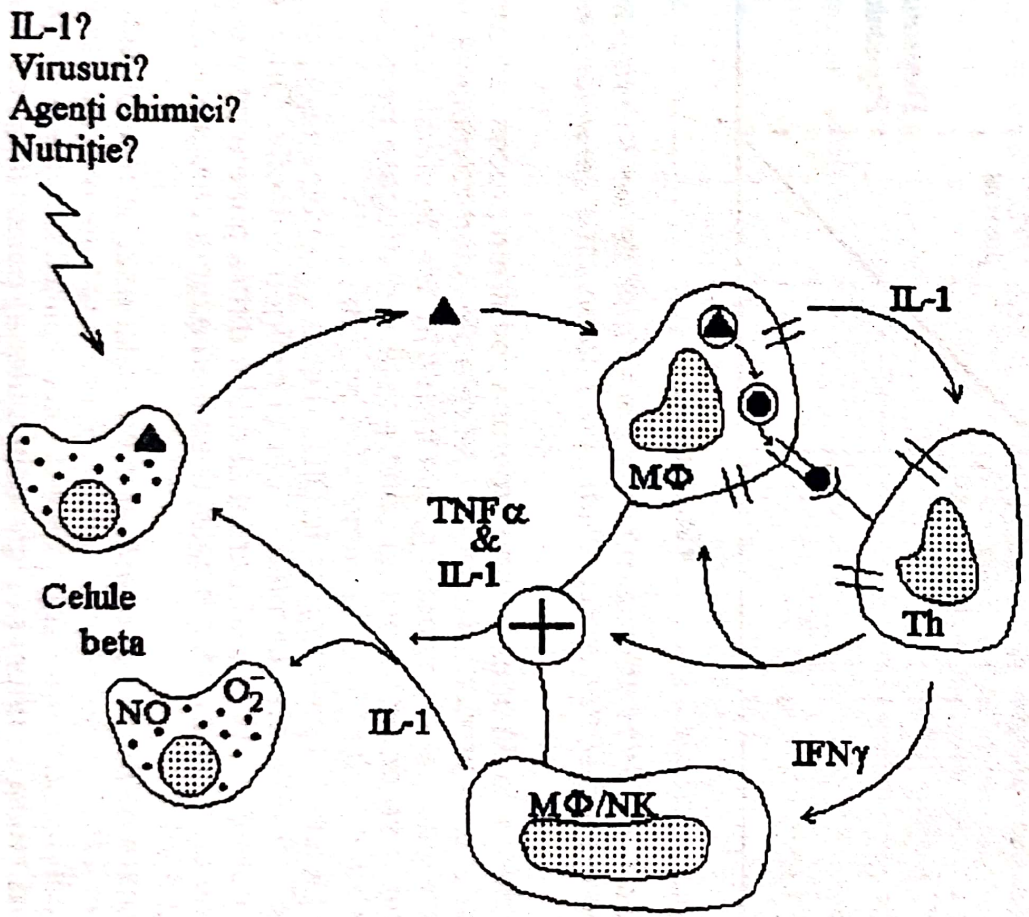
Pe scurt, ei subliniază că DID este produs printr-o distrugere a celulelor beta dependentă de limfocitele Th și mediată de citokine, la indivizi predispuși genetic printr-o combinație nefavorabilă de gene normale; cele mai multe dintre ele au efecte funcționale cunoscute privind răspunsul imun asupra celulelor beta, iar unele pot controla apărarea beta celulară împotriva atacului imun. Declanșatorii (triggeri) etiologici și autoantigenele ce dirijează acest proces sunt ipotetici, iar autoanticorpii contra componentelor beta celulare nu au importanță patogenetică (sau aceasta este nesemnificativă), dar pot servi drept markeri valoroși pentru activitatea bolii, permițând evaluări tot mai precise ale riscului.

După cum se vede din figura 2, orice eveniment declanșator ce cauzează o leziune focală, limitată, a celulei beta și eliberarea componentelor ei, va permite prelucrarea și prezentarea antigenului beta-celular limfocitelor Th specific reactive. Recunoașterea complexului antigen-moleculă de clasa a II și semnalul costimulator furnizat de IL-1 va induce expresia genei și secreția limfokinei T-celulare. Limfokinele atrag și activează limfocitele și monocitele, care secretă citokine (IL-1, TNF alfa și IFN) în concentrații locale crescute; acestea își exercită toxicitatea pentru celulele beta în mod sinergic, inducând radicali liberi de oxigen și azot, împotriva cărora ele au o capacitate limitată de protecție.

6.2. *Ipoteza propusă de Eisenbarth și colaboratorii* (Joslin Diabetes Center, SUA)

Dezvoltarea DID include o lungă perioadă prodromală, care precede apariția bolii clinice la majoritatea pacienților (figura 3), susceptibilitatea genetică fiind necesară atât la om cât și la animal. Cronicitatea procesului ce duce la diabet pare să fie secundară unei distrugeri a celulelor beta, dependentă de limfocitele T, la indivizi cu predispoziție genetică. Celulele T distrug

Scanned with OKEN Scanner



Abrevieri:

IL-1	:	interleukina-1
▲	:	antigen beta-celular nativ
●	:	antigen beta-celular prelucrat
||	:	molecule din clasa II a MHC
MΦ	:	macrofag
Y	:	receptor celulă T
Th	:	limfocit helper CD4+
TNFα	:	factor necrozant tumoral α
IFNγ	:	interferon γ
⊕	:	sinergie
NK	:	celulă natural ucigaşă
NO	:	radical de oxid nitric
O_2^-	:	radical de oxigen liber

Figura 2. Model patogenetic al diabetului de Tip I (7).

Scanned with OKEN Scanner

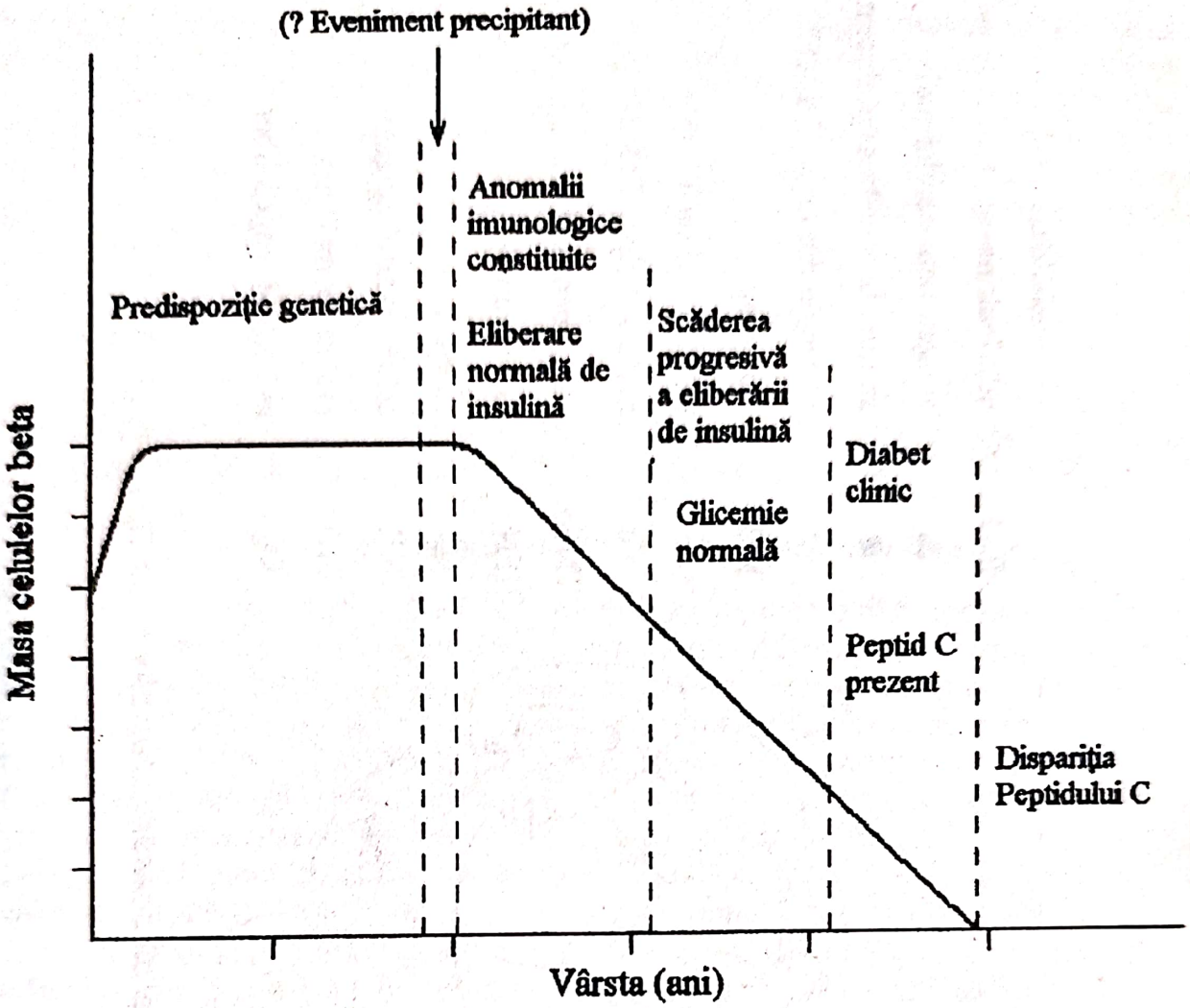


Figura 3. Stadii ipotetice în dezvoltarea diabetului de tip I, începând cu predispoziţia genetică şi sfârşind cu distrugerea completă a celulelor beta (4).

probabil plaje de insule, în timp, în mod progresiv, printr-un proces „plaquelike", asemănător celui care produce leziunile cerebrale din scleroza multiplă. Astfel, în cuprinsul aceluiaşi pancreas pot fi găsite insule în diferite stadii destructive, iar diabetul clinic se dezvoltă numai când există o distrugere beta-celulară extensivă, capitalul restant fiind de numai 10% sau mai puţin.

Ruperea toleranţei imunologice în DID nu este un fenomen simplu, de tip „tot sau nimic", ci este atât cantitativ, cât şi antigen-selectiv. Orice etapă patogenetică este definită numai parţial şi multe dintre genele care creează predispoziţie nu au fost încă identificate. O sinteză asupra patogeniei DID este redată în tabelul VII.

Genele care determină susceptibilitatea acţionează la nivelul sistemului imun. La şoarecii NOD şi şobolanii BB celulele limfoide transferă (transmit) atât predispoziţia cât şi rezistenţa pentru diabet. Susceptibilitatea genetică poate fi împărţită în mai multe componente interconectate: a) posibilitatea de rupere a

Scanned with OKEN Scanner

Patogeneza DID I (5)

Tabelul VIII

Fenomen	
Repertoriu celular T/B modificat	Gene din clasa II/gene imunoreglatoare
↓ Reglare T-celulară modificată	Infecție congenitală/neonatală Mutații somatice Gene non-MHC
↓ Prezentarea antigenului de către limfocitele B și monocite	Gene din clasa II
↓ Expansiunea limfocitelor T-CD4+ antiinsulare	Leziune insulară/secreție betacelulară Mutații ale genelor imunoglobulinelor
↓ Autoimunitate: perpetuare/reglare	Haplotipuri DR4: răspuns insulinic înalt Producție locală de limfokine Permeabilitate vasculară crescută Exprimare crescută pentru clasa I și clasa II
↓ Toxicitate beta-celulară	Limfokine Radicali liberi Celule T-CD8+ Celule NK Macrofage
↓ Distrugere progresivă de tip „plaque-like"	Activitate beta-celulară
↓ Diabet zaharat	

Legendă: MHC=complex major de histocompatibilitate,
Celule NK=celule natural ucigașe.

toleranței și de inițiere a autoimunității; b) recunoașterea de antigene specifice, multe dintre ele antigene insulare, ce ar favoriza distrugerea accelerată și evoluția rapidă spre diabet; c) suprimarea autoimunității antiinsule.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABRAHAMS, P., SCHRANS, S., VERTOMMEN, J. et al., *Lack of relationship between history of either cow's milk or breast feeding during the first three months of life and the development of Type I diabetes mellitus,* Diab. Nutr., Metab., 1994, 7, 219–222.

Scanned with OKEN Scanner

2. DAHL-JORGENSEN, K., JONER, G., HANSEN, K.F., *Relationship between cows' milk consuption and incidence of IDDM in childhood,* Diabetes Care, 1991, 14, 1081–1083.
3. DAVIDSON, J.K., *Clinical diabetes mellitus. A problem – Oriented Approach,* 2 nd ed., Thieme Medical Publishers, Inc. New York, 1991.
4. EISENBARTH, G.S., *Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease* N. Engl. J. Med. 1986, 314, 1360–1368.
5. EISENBARTH, G.S., ZIEGLER, A.G., COLMAN, P.A., *Pathogenesis of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus,* In: Kahn, C.R., Weir, G.C. *Joslin's Diabetes mellitus*, 13 th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, 216–217.
6. KARJALAINEN, J., MARTIN, J.M., KNIP, M. et al., *A bovine albumin peptide as a posible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus,* N. Engl., J. Med., 1992, 327, 302–307.
7. MANDRUP-POULSEN, T., NERUP, J., *Pathogenesis of childhood diabetes,* In: Kelnar, C.J.H., *Childhood and adolescent diabetes,* Ed. Chapman & Hall. Medical London, 1995, 183–189.
8. MORDES, J.P., ROSSINI, A.A., *Animal models of diabetes,* Am. J. Med., 1981, 70, 353–360.
9. PROCEEDINGS OF THE MINKOWSKI PRIZE WINNER SYMPOSIUM, Diabetologia, 1994, 37, Suppl. 2.
10. SAUKKONEN, T., ERKKI SAVILAHTI, VAARALA, O. et al., The Childhood diabetes in Finland Study Group. *Children with newly diagnosed IDDM have increased levels of antibodies to bovine serum albuminum but not to ovalbumin,* Diabetes Care, 1994,17, 970–976.
11. SZOPA, T.M., TITCHENER, P.A., PORTWOOD, N.D. et al., *Diabetes mellitus due to viruses – some recent developments,* Diabetologia, 1993, 36, 687–695.
12. THORSBY, E., RONNINGEN, K.S., *Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus,* Diabetologia, 1993, 36, 371–377.
13. TUVEMO, T., DAHLQUIST, G., FRISK, G. et al., *The Swedish childhood diabetes study III: IgM against coxsackie B viruses in newvly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetic children – no evidence of increased antibody freequency,* Diabetologia, 1989, 32, 745–747.
14. YOON, J.W., *Induction and prevention of type 1 diabetes mellitus by viruses,* Diab. et Metab., 1992, 18, 378–386.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT INSULINODEPENDENT LA COPIL ŞI ADOLESCENT

Nicolae Miu, Mariana Andreica

Diagnosticul diabetului zaharat insulinodependent (DID) la copil este mai dificil decât la adult, în mare măsură datorită faptului că manifestările clinice sunt parțial diferite la cele două categorii de pacienți.

I. DIAGNOSTICUL CLINIC

Se consideră că diabetul zaharat la copil poate debuta în mod acut, intermediar și lent (după Strume).

1. **Debutul acut** sau rapid este mai frecvent întâlnit la vârsta de copil mic (modalitate de debut de 4%); instalarea simptomelor este deosebit de alertă, astfel încât în 1–2 zile tabloul comei diabetice este complet.

Exicoza este în acest caz caracteristică (în absența altor cauze, ca vărsăturile sau diareea); la aceasta se adaugă tulburările marcate de conștiență. Creșterea exagerată a diurezei, adesea cu enurezis, nu este observată de către părinții insuficient de atenți. Modalitatea acută de debut este eronat introdusă în rândul cauzelor inexplicabile de moarte sau al toxicozelor de etiologie neprecizată al encefalitelor etc.

2. **Debutul intermediar** este cel mai frecvent la copil (89,7% cazuri). De la apariția primelor semne clinice până la stabilirea diagnosticului trec de obicei 2–4 până la 6–8 săptămâni, interval de timp în care se înregistrează simptomele tipice: polidipsia, poliuria, scăderea ponderală, scăderea capacității de

Scanned with OKEN Scanner

efort etc. Chiar și în acest tip de debut diagnosticul este stabilit la 1/3 din copii abia o dată cu instalarea stării precomatoase sau comatoase. Recunoașterea întârziată a bolii se poate pune, în mare parte, pe seama unei anamneze confuze și incomplete oferită de către părinți, fie din neatenție, fie datorită unei perioade mai mari de timp pe care unii copii o petrec în afara familiei (colectivități, școală etc.).

3. **Debutul lent** (6,3% din cazuri) este întâlnit în special la copii mari și adolescenți (debut în a doua decadă a vieții). Evoluția semnelor clinice până în momentul instalării tabloului tipic se derulează într-un interval de timp cuprins între 1–2 ani.

Semnele caracteristice sunt: setea și poliuria, inițial puțin manifeste, accentuate progresiv; se notează de asemenea slăbirea progresivă, retardarea staturoponderală, scăderea capacității de efort, foamea exagerată sau inapetența. Nu rareori se întâlnesc manifestări cutanate: prurit+dermită secundară sau piodermită.

În funcție de severitatea tabloului clinico-biologic în momentul diagnosticului, copilul diabetic poate fi încadrat în una din următoarele categorii:

a) *hiperglicemie+glicozurie,* stadiul cel mai ușor de tulburare a metabolismului hidrocarbonatelor, în care pe prim plan se află poliuria, polidipsia, polifagia, scăderea ponderală, astenia marcată.

Poliuria determină treziri nocturne repetate, în mod obișnuit diagnosticul stabilindu-se după 2–5 săptămâni de la instalarea acestui fenomen (Chaieb M. și colab., Karjalainen J. și colab.).

În acest context, hiperglicemia depășește 200 mg% și se însoțește de o glicozurie francă;

b) *hiperglicemie+glicozurie+cetoză,* manifestările celei din urmă dominând tabloul clinic: dureri abdominale, anorexie, vărsături, cetonurie;

c) *hiperglicemie+glicozurie+cetoză+acidoză*, în care predomină semnele de cetoză și de acidoză metabolică: hiperpnee, fatigabilitate.

Aproximativ 25–40% dintre pacienții cu DID sunt diagnosticați în stadiul de cetoacidoză (proporție ce a scăzut în ultimii ani la 10–20%). Aceasta se datorează unei agravări clinice progresive neglijate, adesea în contextul unui episod infecțios intercurent care grăbește apariția expresiilor clinice ale insulinopeniei extreme.

d) *hiperglicemie+glicozurie+cetoacidoză+comă (precomă).* Constituie stadiul cel mai sever de tulburare a metabolismului glucidic și este dominat de modificările stării de conștiență.

Diagnosticul poate fi construit pornind și de la elucidarea unei respirații de tip Kussmaul, a unei stări comatoase cu deshidratare și halenă de acetonă și chiar de la manifestări neurologice de tip edem cerebral acut, acestea din urmă putându-se accentua dacă măsurile de reechilibrare hidroeletrolitică și acidobazică sunt întreprinse defectuos, sau prin supradozajul insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

Este de subliniat faptul că stadializarea inițială în funcție de severitatea diabetului zaharat la copil nu are numai o valoare teoretică ci și una practică, deoarece ea ghidează terapeutica (atitudinea inițială, dozele de insulină în primele 24 de ore etc.).

II. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Se acceptă în general următoarea strategie:

1) În prezența simptomelor clinice evidente, intense, depistarea unei *glicemii à jeun ≥ 140 mg% sau a unei glicemii oricând în cursul zilei ≥ 200 mg%*, confirmă diagnosticul.

În prezența unor semne discrete sau în cazuri asimptomatice sunt necesare 2 determinări, ambele cu valori ca mai sus.

2) Dacă cifrele glicemiei nu sunt elocvente (<140 mg% și respectiv <200 mg%) *trebuie efectuat* TTGO (1,75 g glucoză/kg și maximum 75 g indiferent de greutatea copilului) și interpretat după criteriile OMS. De notat că TTGO-ul este rareori necesar la copil, și anume mai ales la descendenții din părinți diabetici, la gemenii univitelini (dintre care unul are DID), sau la macrosomi.

Dacă TTGO nu precizează totuși diagnosticul folosind doar sânge recoltat după 1 și 2 ore, atunci el poate fi repetat, cu prelevări mai frecvente.

Testul de toleranță la glucoză i.v. (TTGIV) nu se recomandă ca test de rutină, pentru diagnosticul diabetului la copil, fiind rezervat pentru cercetare.

Proba de hiperglicemie provocată i.v. constă în injectarea în 3 minute a 0,5 g/kg de glucoză cu măsurarea glicemiei și insulinemiei la 0-1-3-5-10' după aceasta. Scăderea insulinosecreției precoce (la 1 și 3 minute) este semnul cel mai sensibil de insulinopenie în prediabetul insulinopriv autoimun, cu ani de zile înaintea apariției semnelor clinice (Strikanta S. și colab., citați de Robert J.J.) și la subiecții la care toleranța la glucoză este încă în limitele normalului (Robert J.J. și colab., 1991).

3) *Insulinemia*, dozată prin metoda radioimunologică (normal, valori bazale de 10 mU/ml sau 4,5±2 mU/ml sub vârsta de 1 an și de 11,5±5 mU/ml peste 15 ani, iar postprandial de 80–100 mU/ml).

4) *Peptidul C plasmatic,* ca o reflectare a secreției de insulină (valoare normală medie de 0,6 mmol/ml) este de asemenea redus bazal și după stimulare; se folosește ca probă de diagnostic (mai ales al severității), în special la pacienții tratați deja cu insulină.

5) *Studiul factorilor imunologici* (vezi și capitolele de etiopatogenie și predicție).

DID este o boală autoimună cu predispoziție genetică, natura autoimună a distrucției celulelor beta bazându-se în special pe argumente biologice (Deschamps I. și colab., 1991), imunitatea mediată umoral presupunând participarea unei multitudini de tipuri de anticorpi îndreptați împotriva diferitelor structuri de celule insulare și/sau insulinei (tabelul I).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Anticorpi asociați diabetului insulinodependenți

	Pozitivitate în momentul diagnosticului (%)	Prezenți înainte de manifestarea clinică
I.C.A.	60–85	da
I.A.A. (anticorpi antiinsulină)	40–50	da
Ac. antiantigene polare	30	da
Ac. anti GAD	80	da
Ac. antiproinsulină	15	da
Ac. antiimunoglobuline	80	da
Ac. antigangliozide GM3	31	?
Ac. antitransportori de glucoză	96	?
Ac. anticarboxipeptidază H	20	da

I.C.A. (anticorpi anticitoplasmatici) sunt prezenți la 60–85% din bolnavii cu DID în momentul diagnosticului (Galluzzo A., 1992) și pot fi detectați adeseori cu mulți ani înaintea apariției bolii, constituind un element esențial de predicție a DID.

Un rol predictiv deosebit este atribuit și anticorpilor anti GAD (decarboxilaza acidului glutamic), enzimă care convertește acidul glutamic în GABA, neurotransmițător localizat în neuron și în celulele beta.

Deoarece există o analogie structurală între GAD și un fragment al unei proteine a virusului Coxsackie, se presupune că acțiunea imunitară dirijată împotriva GAD ar putea fi consecința unei reacții încrucișate cu antigenul viral. GAD poate fi deci un posibil autoantigen, dar rolul său în distrucția celulelor beta și în depistarea, respectiv diagnosticarea diabetului insulinodependent, rămâne să fie precizat în viitor.

Din multiplele clase de autoanticorpi, pentru screening se folosește în special ICA. Atunci când concentrația lor este de 40 u JDF (Juvenile Diabetes Foundation), riscul ca subiectul să dezvolte DID în următorii 5 ani este de 50% (8), iar dacă titrul este <20 u JDF, această probabilitate scade la doar 5%.

Și IAA ≥ 1 000 mU/ml (normal <150 mU/ml) reprezintă un marker predictiv pentru următorii 5 ani; când titrul este de numai 200 mU/ml, DID poate apare mai târziu.

6) *Stabilirea tipului de HLA* (vezi etiopatogenia DID). Riscul genetic în fratria probanzilor diabetici urmăriți pe 536 cazuri, pe o perioadă de 8 ani (după Deschamps I., Boitard C. și colab. 1992) este expusă în tabelul II.

Tabelul II

Cuantificarea riscului la frații pacienților cu DID

Global	3–5%
HLA diferit	<1%
HLA semi-identic	3–9%
HLA identic	8–16%
DR_3, DR_4	10–13%
DR_3, DR_4 identic	13–16%
DR_3, DR_4 identic și la tați (patern)	16–20%

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II (continuare)

ICA (–)	1,5%
ICA (+)	56%
DR_3, DR_4, ICA (–)	5%
DR_3, DR_4, ICA (+)	70%
ICA (+) non DR_3, DR_4	38%

III. ISTORIA NATURALĂ A DIABETULUI ZAHARAT

Prin studii genetice, imunologice și metabolice s-a demonstrat că, în evoluția sa, DID parcurge 5 etape, de-a lungul mai multor ani.

Faza I, de predispoziție genetică, în care subiectul nu are nici o modificare metabolică sau a secreției de insulină, dar posedă markeri genetici: HLA, DR_3, DR_4, DQ etc.

Faza a II-a corespunde intervenției unor factori precipitanți (triggeri), de obicei infecțioși, cu declanșarea fazei a III-a.

Faza a III-a este definită în prezent de fenomene imunitare (ICA, IAA, deficit de T supresor și activare de T citotoxic), dar cu insulinemie și glicemie normale, deși masa celulară beta diminuă.

Faza a IV-a, cea a modificărilor metabolice, se caracterizează prin alterarea secreției precoce de insulină la TTGiv, glicemia fiind normală.

Faza a V-a, în care a apărut hiperglicemia ce necesită administrarea de insulină.

Pentru fiecare dintre aceste faze din istoria naturală există mijloace de diagnostic prin care se identifică bolnavii cu risc de a dezvolta boala. Din această perspectivă s-au imaginat „registre genetice de urmărire". Astfel, fratelui copilului cu DID i se determină HLA-ul, ICA și IAA din 6 în 6 luni și, de asemenea, TTGiv.

Cunoscând istoria naturală a DID, Burns în 1980 a preconizat următoarea standardizare.

1) **Prediabet,** ce cuprinde perioada de la naștere până la apariția primelor tulburări ale metabolismului hidraților de carbon la copii cu istoric familial pozitiv.

2) **Diabetul asimptomatic** cu 2 faze:

a) *subclinic (chimic)*, în care glicemia à jeun și postprandială sunt normale, cu intoleranță la glucoză în prezența stresului, infecțiilor. TTGO este normal, iar TTGO după administrarea de Δ-prednison este patologic. Evoluția în acest stadiu este de luni și ani de zile;

b) *latent*, cu glicemie à jeun normală și eventual hiperglicemie postprandială (>160–180 mg% cu apariția glicozuriei), TTGO patologic; se poate depista glicozuria prin screening cu Dextrostix, Clinitest. Evoluție: zile-luni până la declanșarea diabetului clinic manifest.

Scanned with OKEN Scanner

3. Diabetul clinic manifest

Tranziția de la stadiul latent spre cel clinic manifest este frecvent precipitată de un stres (infecție acută, stres emoțional etc.).

Această perioadă cuprinde:

a) *faza metabolică acută,* când sunt prezente manifestările clinice și modificările de laborator caracteristice, discutate anterior;

b) *faza de remisiune* cu o durată variată (2 luni–2 ani). În această fază necesarul de insulină exogenă este ≤0,5 U/kg/zi, insulina endogenă fiind normală (peptid C normal), iar clinic glicozuria lipsește, glicemia à jeun <120 mg%, glicemia postprandială (la 2 h)<160 mg%, HbA_{1c}<7%;

c) *faza de intensificare* (agravare) caracterizată prin creșterea necesarului de insulină exogenă, uneori marcat și rapid; secreția endogenă de insulină este foarte scăzută sau nulă;

d) *faza de diabet permanent,* diabetul cronic total.

IV. FORME PARTICULARE DE DIABET LA COPIL

1. Diabetul zaharat instabil, fragil (brittle diabetes)

A fost remarcat ca o formă aparte încă din 1938 de către Woodyatt. El se caracterizează prin oscilații foarte mari și inexplicabile ale glicemiei, cu frecvente episoade de cetoacidoză și hipoglicemii rapid instalate și imprevizibile. Acesta este *diabetul instabil adevărat,* ce trebuie diferențiat de *falsul diabet instabil,* a cărui variabilitate glicemică extremă cunoaște cauze evidențiabile: greșeli terapautice, infecții acute și cronice asociate, medicamente hiperglicemiante, hipertiroidism, stres și surmenaj, efect Somogyi recurent, fenomen dawn exagerat, gastropareză diabetică, manipulare a terapiei și a rezultatelor de către pacient etc. Tattersall include în „brittle diabetes" bolnavii care-și petrec existența între extreme glicemice sau diabetici a căror viață este în mod frecvent întreruptă de episoade de hipo și hiperglicemii, indiferent de cauză. Bolnavii cei mai expuși hipoglicemiilor sunt aceia cărora le lipsesc simptomele de alarmă premonitorii și răspunsul hiperglicemiant adecvat al sistemului de autoreglare (hiperglicemia neconștientizată, „unawareness hypoglicaemia").

În patogenia diabetului instabil se presupune că se implică absența insulinei endogene, insulinorezistența subcutanată sistemică, perturbări ale hormonilor de contrareglare, factorii psihologici etc.

Problemele psihologice sunt frecvente la adolescentele supraponderale, dezechilibrate emoțional, preocupate de hiperglicemia lor, ce se menține cu toată doza mare de insulină pe care și-o injectează, alergând de la un medic la altul pentru a afla cauza fenomenului.

Diagnosticul diabetului instabil adevărat presupune în primul rând excluderea „falsului diabet instabil". Spitalizarea este obligatorie pentru eliminarea

Scanned with OKEN Scanner

unor erori terapeutice, involuntare sau conştiente, pentru aprecierea sensibilităţii la insulină (care în 90% din cazurile de diabet instabil este normală) şi pentru examenul psihologic şi psihiatric.

2. Diabetul nou-născutului

Se consideră hiperglicemie la nou-născut valoarea glicemică mai mare de 7 mmol/l la 4 ore după mâncare.

Diabetul zaharat tranzitoriu al nou-născutului a fost raportat prima dată în 1852 de Kitselle la propriul fiu, care prezenta poliurie, polidipsie, glicozurie şi scăderea în greutate la câteva zile după naştere şi care a murit la 6 luni cu infecţie de tract urinar.

Nou-născutul cu diabet zaharat are în general aspectul unui dismatur: greutatea între 1450–1980 g (Bouguires), cu o lungime de 40–47 cm, pielea zbârcită; performanţele neurologice sunt normale.

Diagnosticul este stabilit chiar din prima zi de viaţă, copiii având o glicemie mai mare de 400 mg%; în mod obişnuit, la asemenea greutate hipoglicemia (40–50 mg%) ar fi de aşteptat mai degrabă. Cetonuria este absentă (nou-născuţii cu diabet zaharat tranzitoriu nu devin comatoşi).

Dacă nu se instituie insulinoterapia, greutatea stagnează, se dezvoltă deshidratarea (cu diureză păstrată), însoţită de denutriţie. Durata tratamentului cu insulină este în medie de 2–3 luni, deşi în unele cazuri s-a descris reapariţia (recurenţa) bolii după 10–20 de ani.

Copiii cu diabet zaharat tranzitoriu, de obicei dismaturi, se dezvoltă numai dacă sunt trataţi cu insulină, factorul de creştere 1 (IGF_1=Insulin-like growth factor 1) redus înaintea tratamentului, revenind la normal după instalarea acestuia. Remisia spontană la 2,5 luni a fost asociată cu menţinerea unor nivele normale de IGF_1.

Astăzi se consideră că diabetul tranzitoriu al nou-născutului se datoreşte întârzierii în maturare a celulelor beta; producţia anormală de steroizi a placentei ar fi implicată în acest fenomen.

Incidenţa diabetului zaharat tranzitoriu la nou-născut este în creştere, ca şi recurenţa diabetului zaharat în a doua decadă a vieţii (Campbell şi colab.). În aceste cazuri nu este vorba de un DID clasic, deoarece nu s-au detectat ICA, HLA nu este sugestiv, iar necesarul de insulină este mic.

3. Diabetul neonatal congenital permanent

Este rar, apare la copilul mai mic de 6 luni şi se diferenţiază de forma descrisă mai sus. În 1980, Hoffman şi colab. descriu un băiat care la 24 de ore după naştere prezenta glicozurie, fiind vorba (în evoluţie) de un diabet zaharat permanent, indus de agenezia pancreasului. Winter, However şi colab., în 1986, au descris hipoplazii de pancreas ce au prezentat diabet zaharat neonatal şi la care s-a dezvoltat şi insuficienţa pancreatică exocrină (la 5 şi 21 de ani).

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul permanent al nou-născutului se poate asocia și cu boala celiacă. Hatteve J. și colab. (1982) au relatat cazul unui copil care la 2 zile de la naștere prezenta vărsături, diaree, deshidratare, hiperglicemie, acidoză, ameliorat sub terapie insulinică, dar, la care după 4 luni, diareea reapare (la scurt timp după introducerea în dietă a glutenului). Biopsia jejunală confirmă boala celiacă. Copilul era homozigot pentru HLA B. S-a constatat că asocierea cu boala celiacă este mai frecventă la micii pacienți care au HLA B_8 și A_1. Ivarsson și colab. în 1988 au evidențiat genele HLA DR_3, DR_4 la copii cu diabet zaharat permanent în prima săptămână de viață, fără ICA, dar cu autoanticorpi împotriva altor structuri beta insulare.

4. **Diabetul zaharat al sugarului** (vezi capitolul „Diabetul copilului mic")

5. **Diabetul zaharat tip „MODY"**

MODY (maturity onset diabetes in young) este o formă de diabet non-insulinodependent cu transmisie autosomal dominată, devenind manifest după pubertate. Diagnosticul de „MODY" se bazează pe 3 criterii: a) diabet non-insulinodependent care debutează înainte de vârsta de 25 de ani; b) existența bolii la 3 generații (bunică, mamă, fiică) și c) transmitere autosomal dominantă.

Frecvența MODY este imposibil de apreciat (5–10% din diabetul zaharat non-insulinodependent apărut înainte de 30 de ani).

Datele din literatură arată diversitatea expresiei clinice (Fajans). La copil nu există nici un simptom clinic de diabet, creșterea este normală, diagnosticul fiind întâmplător sau prin dozarea sistematică a glicemiei într-o familie, în care existența unor cazuri de diabet neinsulinodependent sugerează MODY. Glicemiile sunt ușor crescute, nu există tendință spre cetoză, nu necesită insulinoterapie, nu evoluează spre DID, complicațiile microvasculare sunt extrem de rare, IAA sunt absenți, iar grupele HLA sunt cele din DID.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALBERTI, K.G., De FRONZO, R.A., KEEN, H. et al., *Internațional Textbook of Diabetes Mellitus,* John Wiley & Sons (ed.), Chichester, N.Y., Brisbane, Toronto, Singapore, 1993, 19–30.
2. BOUGUERES, P.F., JOS, J., CHASSAIN, J.L., *Le diabéte de l'enfant,* Méd. Sc. Flammarion 1990.
3. DESCHAMPS, I., BOITARD, C., HORS, J., *Life table analysis of the risk of type I diabetes mellitus in siblings acording to islet cell antibodies and HLA markers – An 8-year prospective study,* Diabetologia, 1992, 35, 951–957.
4. DUMITRESCU, C., PELTECU, GH., *Diabetul zaharat și sarcina,* Ed. Științifică, București, 1991, 16–24.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

DIABETUL ŞI PUBERTATEA

David B. Dunger

I. INTRODUCERE

Tratamentul diabetului zaharat insulinodependent (DID) poate fi dificil în perioada adolescenței. Este momentul în care responsabilitatea concretă a îngrijirii bolii trece din sarcina părinților în cea a pacienților, ceea ce poate genera conflicte familiale. Tinerii sunt dornici să își asume rapid acest rol și să „scape" de controlul adulților. De aceea ei nu iau toate măsurile și precauțile care să-i facă suficient de convingători în fața părinților privind certitudinea că diabetul lor a trecut „pe mâini sigure". Mulți adolescenți devin deprimați în fața rutinei zilnice pe care o presupune autocontrolul glicemic și injecțiile frecvente de insulină, într-un moment când grupul social din care fac parte se bucură de libertățile specifice vârstei; din aceste motive, complianța față de dietă și tratamentul insulinic riscă să scadă. Aceste considerente contribuie, fără îndoială, la echilibrul glicemic nesatisfăcător, observat invariabil în perioada pubertății și reflectat de valorile HbA_{1c}.

Situația este poate mai complexă, deoarece chiar și adolescenții foarte complianți, participanți la studiul DCCT, au prezentat nivele mai mari ale HbA_{1c} comparativ cu subiecții adulți, observație valabilă și în cazul celor tratați intensiv. Așadar, este clar că dezvoltarea și creșterea rapidă, ca și modificările hormonale importante care au loc la pubertate, pot să contribuie la deteriorarea controlului metabolic. În capitolul de față vor fi trecute în revistă datele referitoare la aceste aspecte și modul în care ele pot influența homeostazia glucidică și pot favoriza insulinorezistența. În final vor fi abordate implicațiile terapeutice ale caracteristicilor pubertății și relația posibilă cu riscul apariției complicațiilor cronice ale DID.

Scanned with OKEN Scanner

II. DIABETUL ÎN PERIOADA PUBERTĂȚII

În 1930 Mauriac descria cazul unui copil cu DID cu un grad de control nesatisfăcător, subdezvoltare staturală și întârzierea pubertății. Asemenea situații erau relativ frecvente în epoca imediat următoare introducerii insulinoterapiei, dar, din fericire, ele au devenit mult mai rare în ultimii ani. Totuși, întârzierea instalării pubertății și reducerea taliei definitive atinsă la vârsta adultă sunt încă semnalate, chiar la copiii cu un echilibru metabolic aparent satisfăcător sau bun (13).

În figurile 1 și 2 sunt prezentate curbele normale de creștere în înălțime și greutate, în funcție de sex.

Creșterea pubertară în înălțime a copiilor cu DZ a fost studiată în detaliu, arătându-se că aceasta este invariabil afectată, în deosebi în cazul fetițelor (3). Vârsta la care viteza acestei creșteri este maximă pare a fi comparabilă cu cea a copiilor nediabetici, dar date mai recente (Oxford) arată totuși că valoarea sa medie anuală este mai mică cu 1,09±1,02 cm (medie ± deviație standard) la fetițe și cu 0,05±1,4 cm la băieți (3), (figura 3). Impactul reducerii creșterii pubertare asupra înălțimii finale nu este foarte important, întrucât s-a observat că acei copii care dezvoltă DID la o vârstă cuprinsă între 5 și 10 ani au o talie egală sau chiar mai mare decât semenii lor nediabetici din grupul de control (3). Totuși copii la care boala debutează înaintea primilor 5 ani de viață pot avea o înălțime mai mică decât cea obișnuită, caz în care impactul creșterii pubertare defectuoase este semnificativ (3).

Întârzierea maturării sexuale a copiilor cu DID a fost de asemenea raportată de multă vreme dar, ca și în cazul tulburărilor creșterii în înălțime, este mai rar întâlnită la ora actuală. În 1984 Lee și colab. (13) au observat întârzierea *instalării ciclului mestrual* cu 0,5 ani, dar datele recente ale grupului de studiu Oxford nu au confirmat această constatare (3). Momentul și secvențialitatea normală a dezvoltării caracterelor sexuale secundare nu par a fi influențate de prezența DID, dar *tulburările ciclului menstrual* sunt mai frecvente la fetițele diabetice decât la cele sănătoase. În studiul lui Adcook din 1994 (1), un număr mai mare de fetițe diabetice au descris anomalii ale ciclului și perioade prelungite de amenoree comparativ cu cele sănătoase de aceeași vârstă. Mai mult, datele similare referitoare la tinerele femei cu DID indică o incidență mai mare a amenoreei secundare sau a tulburărilor de fertilitate comparativ cu lotul de control.

Greutatea copiilor cu DID a fost cercetată mai rar, iar studiile populaționale nu au constatat diferențe importante față de copiii nediabetici. Totuși, date mai recente (Thon și colaboratorii, 1992) indică existența unei tendințe de creștere exagerată în greutate în cursul primilor 3 ani după diagnosticul bolii, fără ca aceasta să se asocieze unei accelerări a maturării osoase, așa cum se întâmplă în obezitatea simplă. Supraponderea este cel mai frecvent întâlnită la sfârșitul pubertății fetițelor cu DID. Studiind un grup de adolescenți, Peveler și colab. (14) au observat că indicele masei corporale (IMC) a fost semnificativ mai mare la fetele cu DID aflate în ultima fază a pubertății comparativ cu cele

Scanned with OKEN Scanner

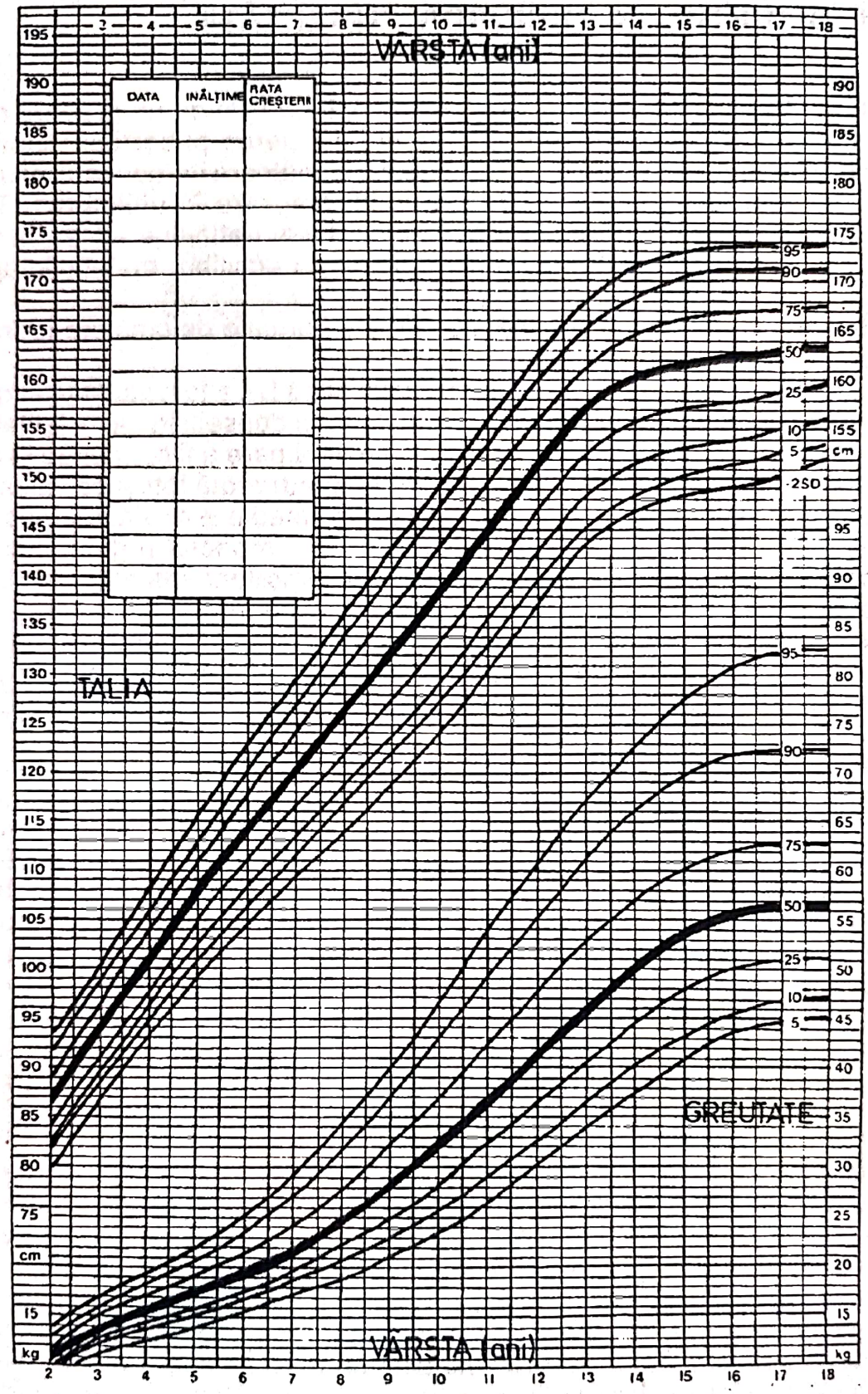


Figura 1. Creșterea normală în înălțime și greutate la băieți (2–18 ani).

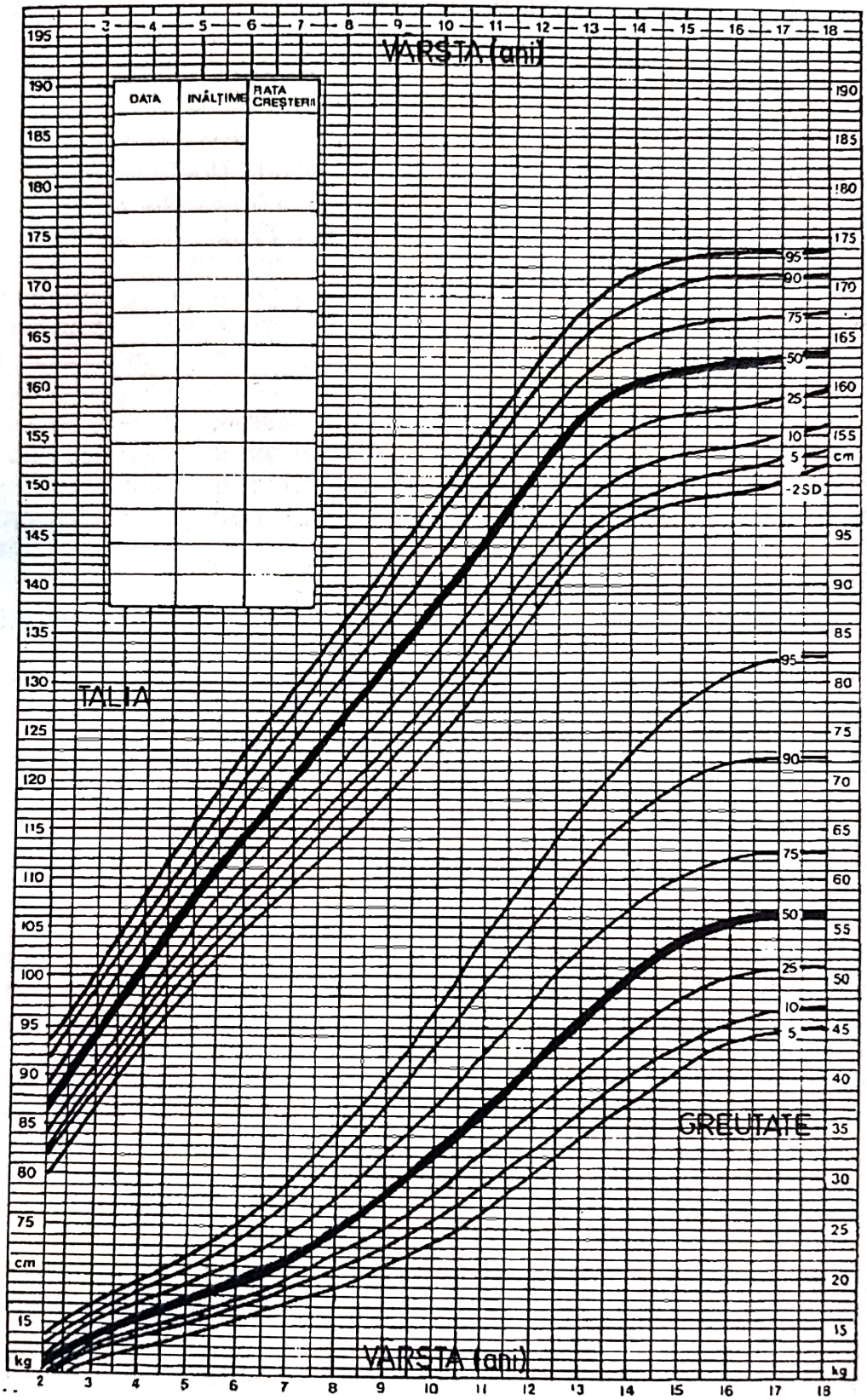


Figura 2. Creșterea normală în înălțime și greutate la fetițe (2–18 ani).

Scanned with OKEN Scanner

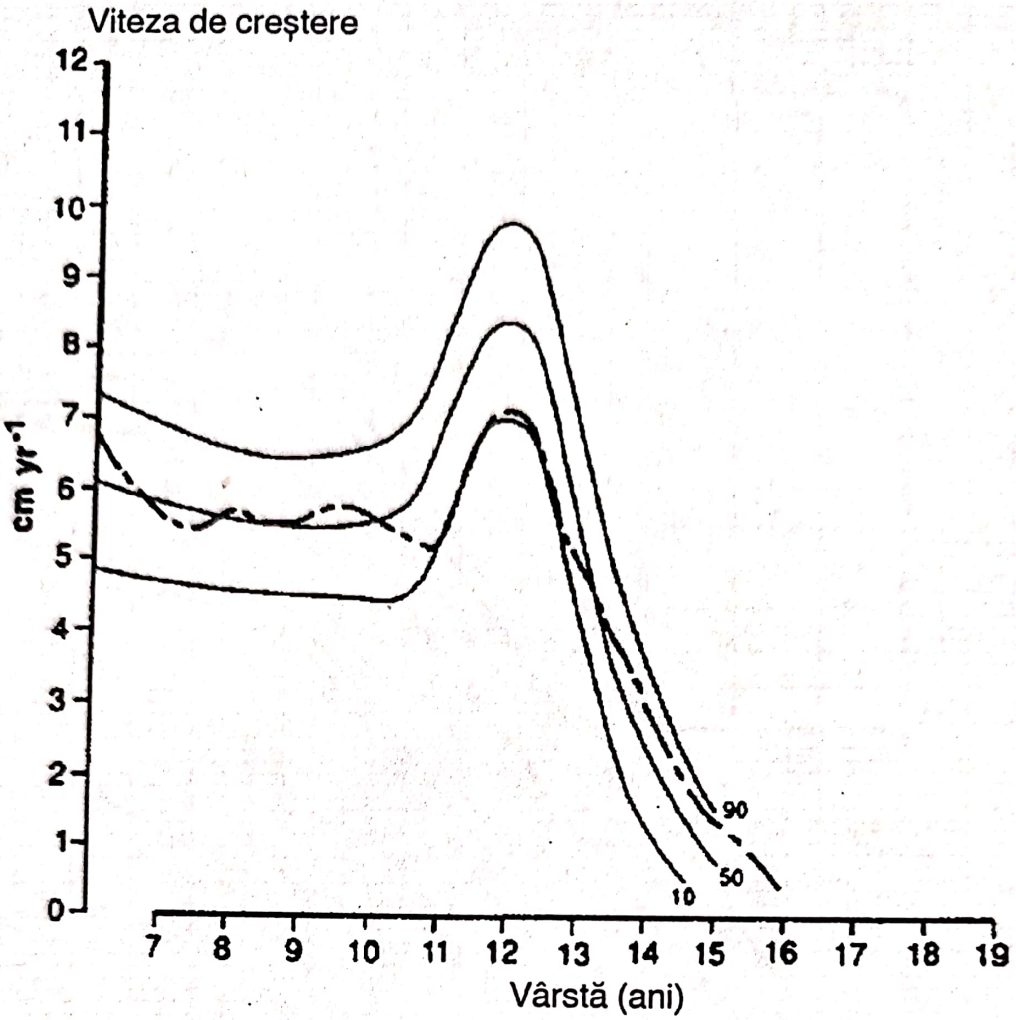


Figura 3. Viteza de creștere în înălțime a fetelor cu DID. Linia întreruptă reprezintă valoarea medie a acestei viteze (Oxford).

din lotul martor. Aceiași autori nu au reușit să semnaleze însă coexistența unei incidențe crescute a tulburărilor comportamentului alimentar demonstrând, astfel, că defectele dezvoltării staturale, creșterea în greutate și tulburările menstruației constatate la finalul adolescenței în cazul tinerelor fete sunt consecința anomaliilor hormonale survenite în cursul pubertății.

III. TULBURĂRILE ENDOCRINE LA COPIII CU DID

1. Axul gonadotrop/gonade și hormonii steroizi sexuali suprarenalieni

Deși pubertatea nu este întârziată în mod semnificativ la majoritatea copiilor cu DID, au fost descrise totuși anomalii discrete ale secreției hormonilor sexuali gonadici și suprarenalieni. Cohen și colab. (5) relatează o disociație

Scanned with OKEN Scanner

între pubarhă şi andrenarhă, constatându-se şi diminuarea secreţiei urinare de DHA la adulţii cu DID, de ambele sexe. Observaţiile sunt deosebit de interesante şi reflectă necesitatea continuării studiilor pe această temă. Recent s-a sugerat posibilitatea existenţei unor anomalii ale globulinei ce leagă hormonii sexuali, precum şi ale stereoizilor sexuali la adolescenţi cu DID (10). Nivelurile scăzute ale SHBG (sex hormone-binding globulin) raportate de Holly şi colab. (10) indică faptul că valorile steroizilor sexuali sunt mai mari decât în grupul martor, ceea ce poate explica, parţial, dereglările menstruale ale fetiţelor diabetice. Grupul pacientelor cu ciclu neregulat şi DID studiate de Adcock şi colab. (1) avea concentraţii scăzute de SHBG, valori crescute ale androstendionului şi ale raportului de LH/FSH, comparativ cu lotul celor fără asemenea tulburări de menstruaţie; aceste constatări sunt asemănătoare celor descrise în cazul bolnavelor cu ovar polichistic. Controlul glicemic nesatifăcător se asociază cu creşterea excesivă în greutate şi dereglările ciclului menstrual, dar nu este clară relaţia de cauzalitate dintre ele. Sunt, aşadar, necesare încă, studii viitoare asupra acestei asocieri, mai ales datorită faptului că apariţia complicaţiilor microangiopate este relativ frecventă la adolescentele cu un echilibru glicemic nesatisfăcător.

2. Axul hormon de creştere/IGF-1

Anomaliile acestui ax au fost adesea raportate la DID. Este vorba atât despre hipersecreţia hormonului de creştere după stimulare diversă cât şi despre modificarea profilului său nocturn, caracterizat prin creşterea concentraţiilor bazale şi a amplitudinii pulsaţiilor (6) (figura 4). Unele date sugerează că hormonul de creştere poate avea un clearance întârziat dar, chiar dacă în cazul analizei statistice se efectuează corecţia necesară, secreţia sa este mult crescută atât la băieţii cât şi la fetiţele cu DID, pe toată perioada pubertăţii.

În schimb, nivelele factorului de creştere insulin-like-I (IGF-I) sunt invariabil reduse sau cel mult în limite normale, (figura 4) ca şi cele ale proteinei principale care îl leagă (IGFBP-3 şi 4). Discrepanţa între concentraţiile hormonului de creştere şi cele ale IGF-I indică o lipsă parţială de sensibilitate la nivelul receptorului hepatic al hormonului somatotrop.

O primă confirmare a acestei ipoteze este adusă de studiul proteinei care leagă hormonul de creştere (GHBP) ce pare să aibă o structură identică domeniului extracelular al receptorului hepatic al somatotropului. Valorile GHBP sunt foarte scăzute la adolescenţii cu DID (4). În plus, Lanes şi colab. descriu o reducere a răspunsului IGF-I la administrarea endogenă de hormon de creştere, în cazul adolescenţilor diabetici (12).

Se presupune că lipsa de sensibilitate a acestui hormon depinde de rolul insulinei în reglarea receptorului său hepatic (figura 5). Studiile in vitro arată că insulina stimulează producţia de IGF-I, fie prin efect direct asupra receptorului amintit, fie prin favorizarea evenimentelor care au loc la nivel post-receptor. O concentraţie insuficientă de insulină la nivel portal se însoţeşte de reducerea funcţiei receptorului hormonului de creştere şi de nivele scăzute de IGF-I

Scanned with OKEN Scanner

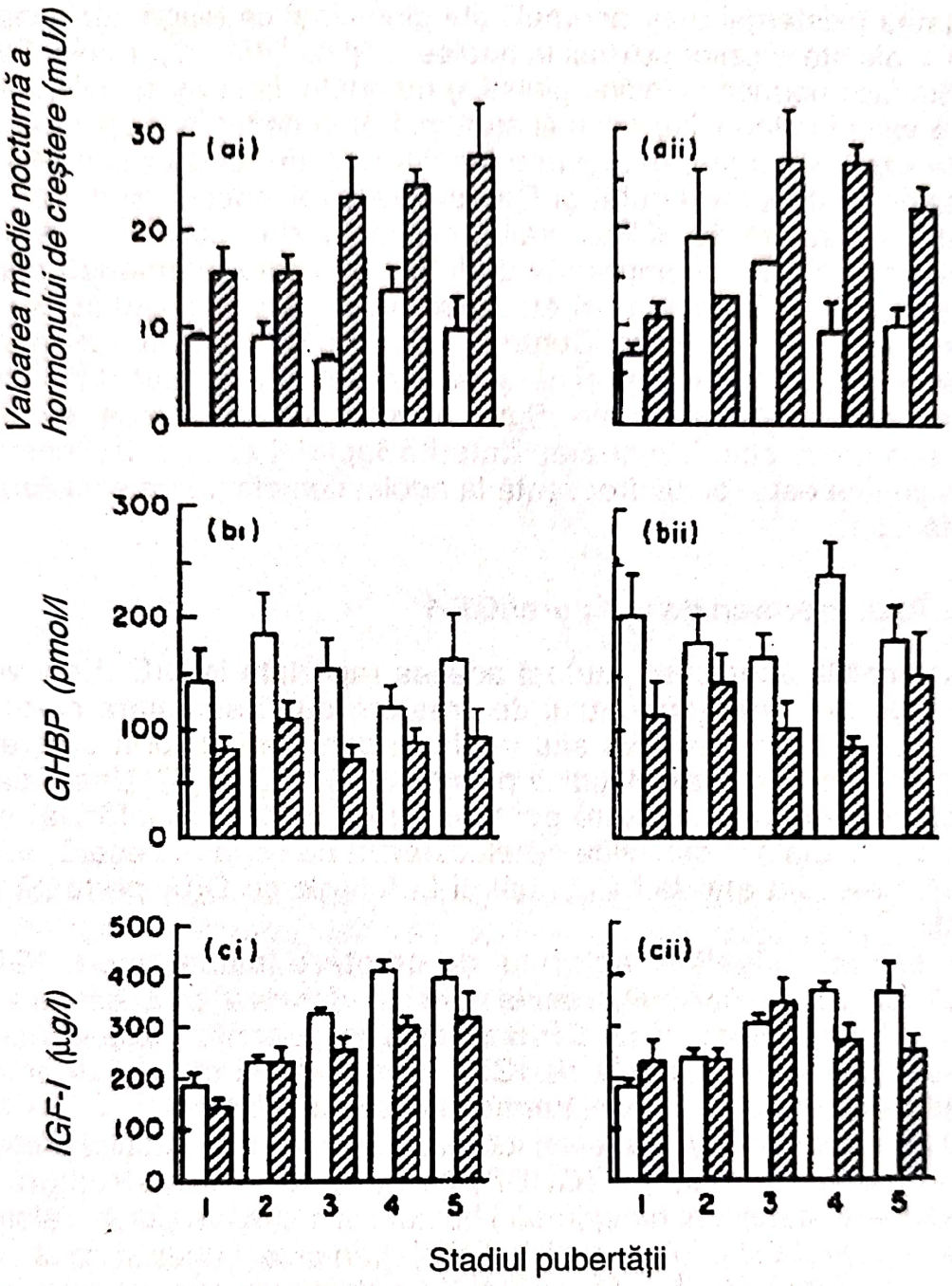


Figura 4. Modificările: a) valorilor nocturne ale hormonului de creștere; b) nivelelelor globulinei ce leagă hormonul de creștere (GHBP) și c) concentrațiilor (IGF-I), la i=băieți și ii=fetițe, în funcție de stadiul pubertății, la subiecți diabetici (□) și la grupul de control (▨). Datele sunt prezentate sub forma mediei și a erorii medii standard (SEM) (Clayton et al., 1994).

Scanned with OKEN Scanner

circulant. Recent, Arslanian a arătat că valorile GHBP sunt reduse în momentul diagnosticului DID şi cresc după introducerea insulinoterapiei (2). Realizarea unei insulinizări adecvate în cursul tratamentului intensiv conduce întotdeauna la normalizarea nivelurilor de IGF-I circulant şi, uneori, chiar la îmbunătăţirea ratei de creştere.

Insulina are un rol important în reglarea bioactivităţii IGF-ului ca şi în controlul nivelului uneia dintre proteinele cu greutate moleculară mică ce leagă IGF, IGFBP-1 (figura 5) Această proteină se află în strânsă relaţie cu bioacti-

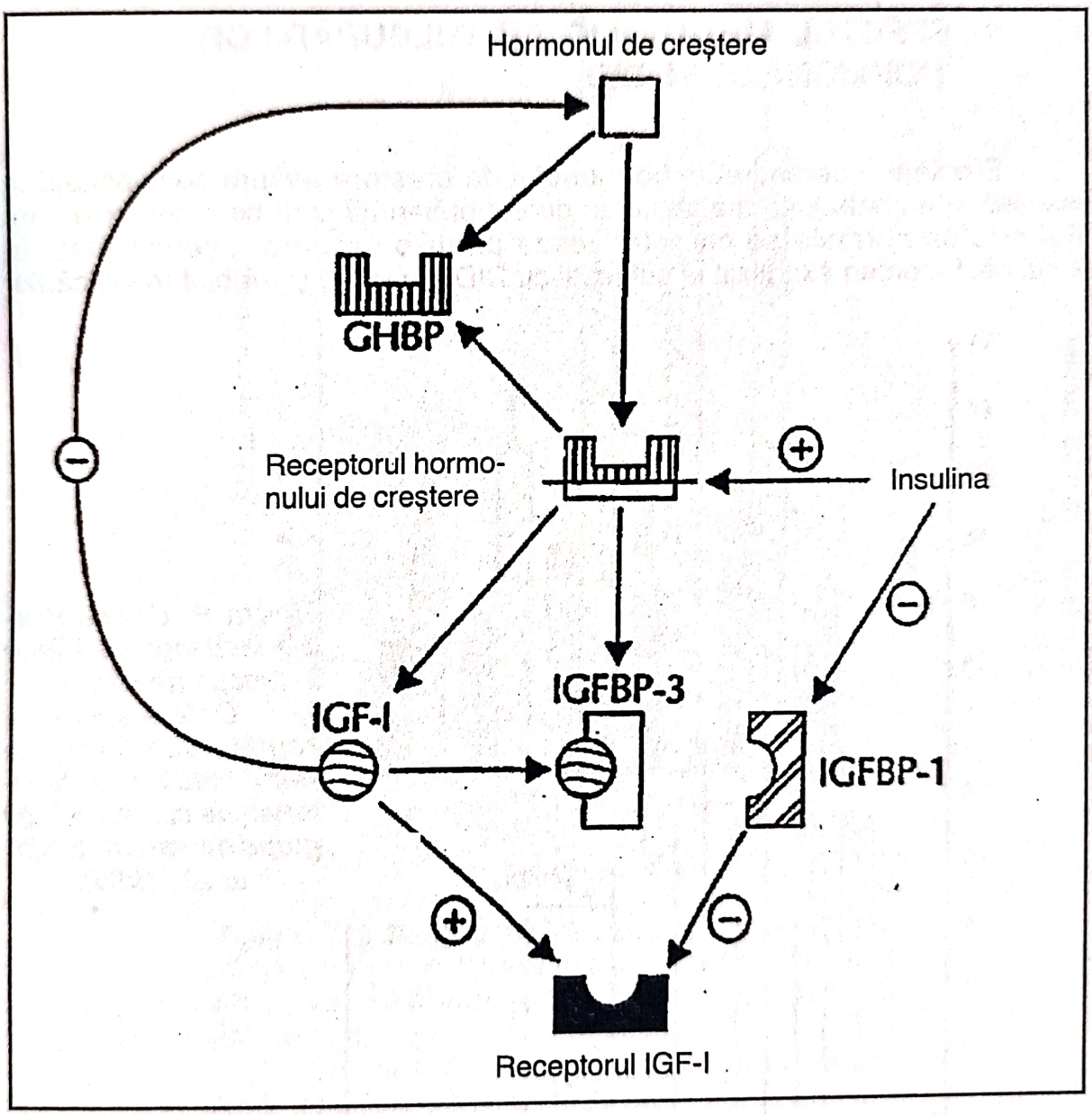


Figura 5. Relaţia dintre insulină şi axa hormon de creştere/IGF-I; (+)=stimulare (–)=inhibiţie. GHBP=globulina care leagă hormonul de creştere. IGFBP=globulina care leagă IGF.

Scanned with OKEN Scanner

vitatea IGF iar valorile sale sunt invariabil crescute la subiecții cu DID nesatisfăcător controlat (11). Se consideră că nivelurile scăzute de IGF-I și bioactivitatea sa redusă reprezintă stimulii mecanismului de feedback negativ responsabil de hipersecreția hormonului de creștere, ipoteza fiind parțial confirmată de studii recente cu IGF recombinant. Revenirea la normal a concentrațiilor de IGF-I cu ajutorul aceluiași peptid recombinant reduce rapid secreția nictemerală de hormon somatrop, până la normalizarea acesteia.

IV. EFECTUL METABOLIC AL TULBURĂRILOR HORMONALE ÎN DID

Efectele hipersecreției hormonului de creștere asupra sensibilității la insulină și a controlului metabolic în cursul pubertății sunt bine documentate. Pubertatea normală se caracterizează printr-o scădere a sensibilității la insulină, fenomen exagerat la subiecții cu DID (figura 6) și atribuit modificărilor

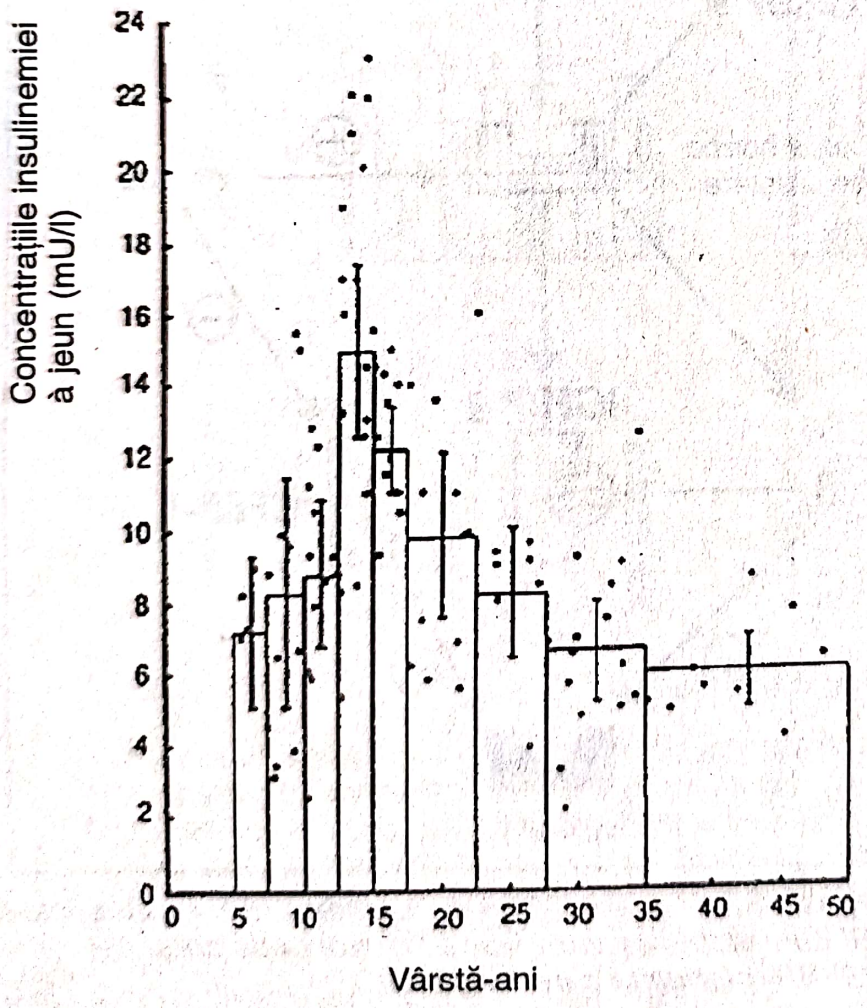


Figura 6. Concentrațiile insulinemiei à jeun în funcție de vârstă. Datele sunt prezentate sub formă de valori medii cu 95% interval de confidență, pe grupe de vârstă (Smith et al., 1989).

Scanned with OKEN Scanner

secreției (pulsatile) a hormonului de creștere. Creșterile de scurtă durată ale concentrației acestuia favorizează alterarea producției hepatice și reducerea preluării periferice a glucozei stimulată de insulină. La subiecții sănătoși aflați în perioada pubertății aceste efecte metabolice ale hormonului somatotrop sunt limitate prin creșterea compensatoare a nivelurilor plamatice ale insulinei, fapt care este mult mai greu de realizat în cazul celor dependenți de insulina exogenă. De aceea, insulinorezistența în cursul pubertății este mult mai frecventă la pacienți cu DID decât la martori (figura 7).

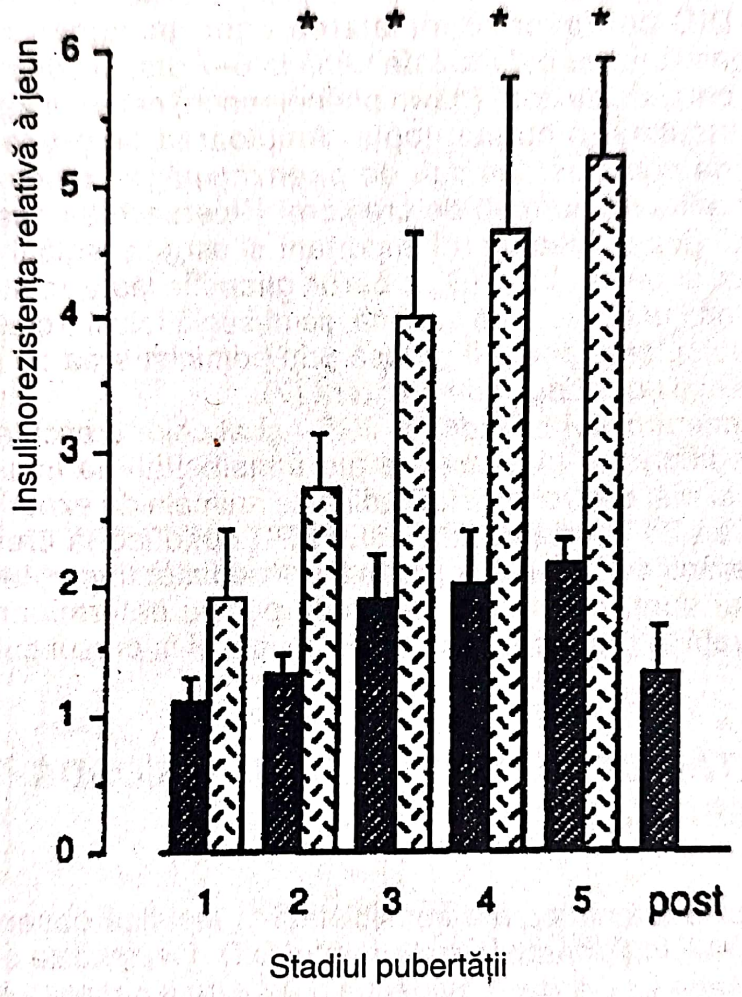


Figura 7. Valoarea medie (±SEM) a insulinorezistenței à jeun la un pacient diabetic și la un subiect sănătos având o rezistență la insulină de 1,0.

Calculul s-a făcut cu formula: rezistența=insulina /(22,5 $e^{-ln\ glucoză}$).

*În perioada pubertății, indiferent de stadiul acesteia, diabeticii au o rezistență la insulină semnificativ mai mare; *p<0,02 (Matthews et al., 1992).*

Scanned with OKEN Scanner

Secreția hormonului de creștere este pulsatilă și în cea mai mare parte nocturnă. Modificările sensibilității la insulină se datorează variațiilor amplitudinii acestor pulsații și numai într-o măsură mult mai mică schimbărilor secreției sale bazale. Administrarea unui bolus de hormon de creștere urmată de studiul fluxului glucozei sanguine la nivelul antebrațului demonstrează o reducere a preluării glucozei, fenomen care este maxim la 120 de minute și poate să persiste 240 minute. Fowelin și colab. (9) arată că durata insulinorezistenței produse prin administrarea unui asemenea bolus este dependentă de valoarea maximă a concentrației plasmatice a hormonului. Nivelele crescute de somatotrop constatate în DID pot favoriza instalarea unor modificări persistente ale sensibilității la insulină, cu o durată de până la 6–7 ore. O consecință a acestei situații este fenomenul „de zori" (dawn phenomenon) caracterizat prin creșterea rezistenței la insulină în cursul nopții. Amploarea sa poate fi redusă prin administrarea de somatostatin sau de pirenzepină, ce blochează creșterea nocturnă a secreției de hormon de creștere. Hipersecreția acestui hormon în cursul pubertății poate avea un rol important și asupra reglării metabolismului intermediar. La subiecții cu DID, a căror glicemie este menținută în limite normale cu ajutorul unei infuzii de insulină, se observă totuși o creștere nocturnă a β-hidroxibutiratului, care poate fi redusă prin administrarea de pirenzepină, ce blochează secreția hormonului de creștere (7).

Rolul concentrațiilor scăzute de IGF-I și al celor crescute de IGFBP-I în modularea modificărilor nictemerale ale sensibilității la insulină din cursul pubertății este și mai controversat. Studiile pe animale de experiență au dovedit că administrarea de scurtă durată a IGFBP-I conduce la creșterea valorilor glicemiei, sugerând că IGF-I liber poate fi un mediator important al sensibilității la insulină. Mai sunt încă necesare studii pentru determinarea importanței acestor observații în reglarea hemostaziei glucozei în cursul pubertății.

V. TRATAMENTUL INSULINIC ÎN PERIOADA PUBERTĂȚII

Modificările dramatice ale sensibilității la insulină observate în această etapă au implicații importante în tratamentul DID. Din studiile efectuate asupra subiecților nediabetici s-a putut evidenția o dublare a necesarului insulinic între momentul debutului pubertății și stadiul patru al maturizării genitale la băieți, respectiv al dezvoltării sânilor la fetițe. După datele de la Oxford se apreciază o creștere a necesarului insulinic bazal de la 0,21 unități/kg/zi în stadiul întâi al dezvoltării sânilor la 0,4 unități/kg/zi în stadiul patru la fetițe, respectiv de la 0,29 unități/kg/zi în stadiul genital unu la 0,36 unități/kg/zi în stadiul patru la băieți. Creșterea necesarului insulinic prandial, datorată aportului alimentar mai mare din această perioadă, este importantă, dar și mai semnificativ modificate sunt nevoile bazale. Trebuie, de asemenea, subliniat faptul că la sfârșitul pubertății acest necesar insulinic scade și dacă dozele nu sunt reduse corespunzător se poate instala obezitatea, mai ales în cazul fetițelor.

Scanned with OKEN Scanner

Satisfacerea necesarului insulinic bazal cu ajutorul regimului constând din două injecții de insulină în amestec poate fi dificilă în această perioadă și de aceea tratamentul de tip bazal-bolus este cu siguranță mai avantajos. Efectul injecțiilor multiple de insulină asupra HbA_{1c} în perioada pubertății poate fi adesea descurajator. Totuși, regimul de tip bazal-bolus ameliorează complianța și preocuparea adolescentului față de tratamentul propriei boli și îi oferă mai multă libertate, în special legată de orarul meselor.

Creșterea la pubertate a dozelor de insulină, cu sau fără introducerea injecțiilor multiple, nu conduce în mod obligatoriu la o scădere importantă a

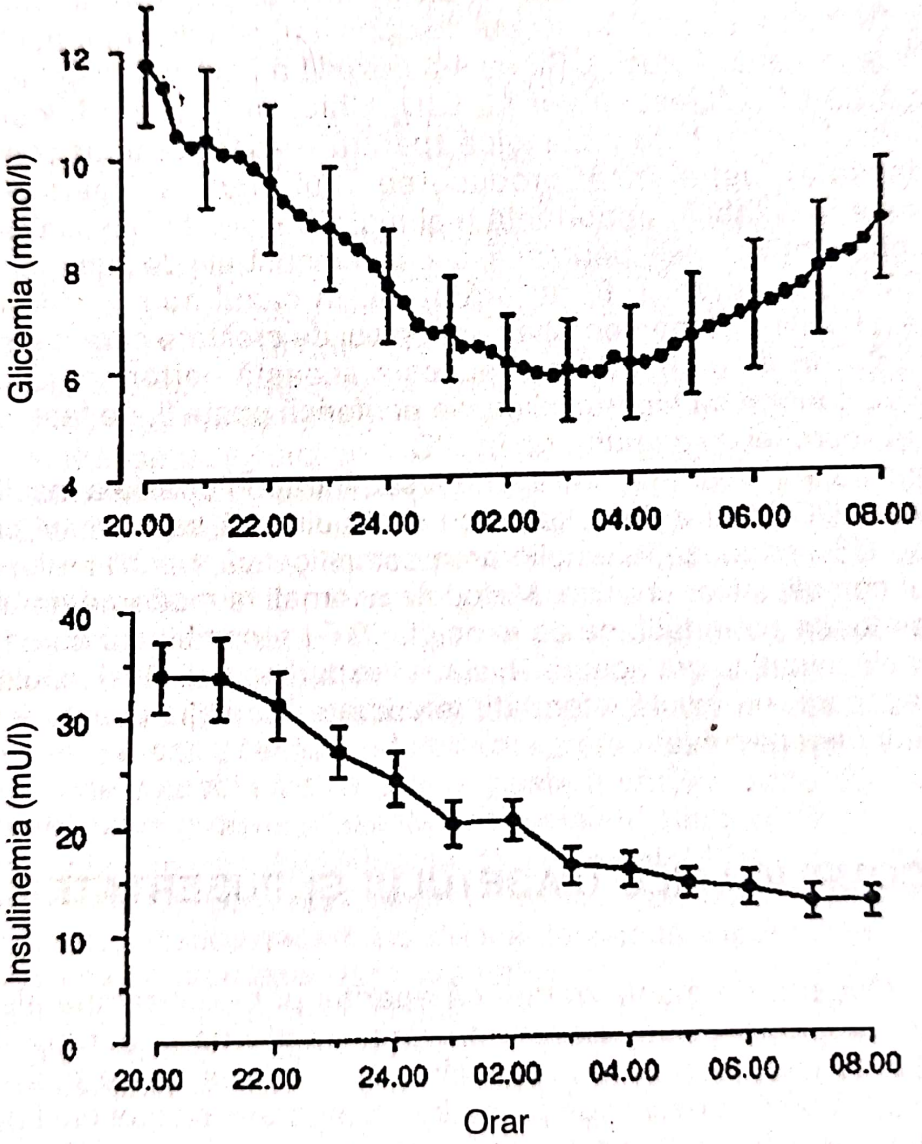


Figura 8. Valorile nocturne ale glicemiei (sus) și ale insulinemiei (jos) la 27 de adolescenți diabetici tratați cu regimuri insulinice standard. Datele sunt prezentate sub forma valorilor medii ± SEM.

Scanned with OKEN Scanner

HbA_{1c}. Explicația acestei constatări rezidă, în parte, în cinetica insulinei cu acțiune prelungită utilizată. În experiența noastră, indiferent de tipul acesteia, acțiunea sa poate fi prea rapidă, profilul insulinei libere nocturne fiind nesatisfăcător (8), în sensul tendinței de creștere, în prima parte a nopții, ceea ce conduce la frecvente hipoglicemii nocturne asimptomatice sau simptomatice (8). Apoi, insulina liberă tinde să scadă până la dispariție spre dimineață, tocmai în momentul în care insulinorezistența este maximă, determinând în consecință hiperglicemie matinală (figura 8).

Infuzia continuă subcutanată de insulină (CSII) ameliorează eliberarea acesteia în cursul nopții, iar utilizarea dispozitivelor preprogramate permite ajustarea adecvată a dozelor în scopul compensării modificărilor nocturne ale sensibilității la insulină. Totuși, CSII nu s-a dovedit a fi un tratament acceptabil pentru majoritatea adolescenților cu DID. Chiar și în cazul folosirii CSII, eliberarea insulinei nu este fiziologică (pentru realizarea unor concentrații portale adecvate), astfel încât producerea unui grad de hiperinsulinemie periferică este inevitabilă. Importanța mai mare a nivelelor insulinice portale realizate, comparativ cu cele periferice, a fost demonstrată de numeroase studii recente. Shisko și colab. (16) au arătat că, în cazul administrării directe intraportale a insulinei, hipersecreția hormonului de creștere caracteristică DID este corectată, în timp ce CSII nu reușește această performanță. Press și colab. (15) au sugerat că hiperinsulinemia periferică poate fi, de fapt, un stimul paradoxal al secreției de somatotrop în DID.

În timp ce administrarea intraportală sau intraperitoneală a insulinei este încă în studiu, DCCT-ul a demonstrat cu certitudine că tratamentul cu injecții multiple sau CSII conduce la ameliorarea semnificativă a echilibrului glicemic și a riscului complicațiilor cronice. Metodele alternative moderne de tratament al DID în perioada pubertății, ca de exemplu IGF-I recombinant ca adjuvant al insulinoterapiei, sunt, la ora actuală în stadiul experimental. Deși datele recente sunt încurajatoare, nu există informații referitoare la relația acestora cu riscul complicațiilor degenerative.

VI. COMPLICAȚIILE DIABETULUI ȘI PUBERTATEA

Se consideră, de multă vreme, că apariția primelor semne ale complicațiilor microangiopate este extrem de rară înainte de pubertate. Această observație a condus la sugestia că vechimea pre-pubertată a bolii este mai puțin importantă privind riscul complicațiilor, comparativ cu cea post pubertală. Totuși, datele recente contrazic această ipoteză. Este, de astfel, foarte clar că pubertatea poate accelera progresiunea microangiopatiei. Relația complicațiilor cu debutul acesteia sugerează și implicarea potențială a unor factori endocrini în procesul patogenic. Rolul hormonului de creștere a fost subliniat de multă vreme, pe baza observației că ablația hipofizei reduce progresiunea retinopatiei

Scanned with OKEN Scanner

proliferative. Aşadar, hipersecreţia pubertară a somatotropului poate fi un factor de risc, alături de modificările hormonilor sexuali steroizi şi a altor factori de creştere.

VII. CONCLUZII

Tratamentul DID poate deveni extrem de dificil la pubertate, aceasta fiind o perioadă de schimbări importante pentru adolescentul diabetic. Obligaţiile suplimentare, ca necesitatea autocontrolului glicemic repetat, a respectării dietei şi a injecţiilor de insulină pot fi considerate o povară insuportabilă, într-un moment în care eforturile depuse pentru câştigarea independenţei faţă de părinţi şi pentru a „ţine pasul" cu colegii nediabetici sunt maxime.

Diferitele aspecte legate de tratamentul diabetului pot fi folosite de adolescenţi ca arme în lupta pentru obţinerea libertăţii faţă de familie. Transferul efectiv al îngrijirii bolii din sarcina părinţilor în aceea a pacienţilor este dificil şi presupune adesea adoptarea unei tactici de tipul „un pas înainte şi doi înapoi", până în momentul când tânărul este pregătit să preia nu numai controlul bolii sale, ci şi responsabilitatea consecinţelor pe care ea le presupune. El trebuie să aibă cunoştinţe privind posibilitatea apariţiei complicaţiilor, creşterea în greutate, contracepţia, viitorul profesional, permisiunea de a conduce o maşină, de a consuma alcool etc. Sfaturile privitoare la toate aceste aspecte fac parte integrantă din procesul de instruire a adolescentului diabetic. Problemele trebuie ridicate în mod activ, cu ocazia vizitelor periodice, întrucât de cele mai multe ori tinerii nu îşi exprimă singuri temerile care îi încearcă.

În unele cazuri, stresul psihologic pe care boala îl presupune în perioada pubertăţii conduce la spitalizări repetate şi la apariţia aşa-numitului „sindrom al diabetului instabil" („brittle diabetes"). Deşi este cunoscut rolul factorilor psihologici în geneza acestuia, identificarea precisă a problemei emoţionale responsabile de cetoacidoza recurentă poate fi uneori foarte dificilă. În acest scop este necesară adesea prezenţa unor psihiatri sau psihologi.

Deşi multe din dificultăţile legate de tratamentul DID la pubertate sunt de natură psihosocială, procesul de creştere şi dezvoltare, ca şi modificările hormonale caracteristice necesită o atenţie deosebită. Realizarea unei strategii insulinice adecvate perioadei parcurse reprezintă una dintre marile „încercări" ale adolescenţei. Dozele de insulină trebuie să fie crescute în paralel cu dezvoltarea pubertară, necesarul putând să ajungă la 1,5–2 u/kg/zi. Trebuie reamintit riscul suprainsulinizării în ultima parte a pubertăţii, aceasta putând favoriza apariţia obezităţii şi scăderea complianţei, în general în cazul tinerelor.

Intesificarea terapiei prin folosirea injecţiilor multiple sau a CSII conduce inevitabil la creşterea riscului hipoglicemiei nocturne, care adesea nu este evidenţiată prin simpla determinare a glicemiei à jeun. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la acest risc, ce trebuie să îi preocupe, îndeosebi în situaţia în care îşi petrec noaptea în altă parte decât acasă. Episoadele frecvente şi

Scanned with OKEN Scanner

recurente de hipoglicemie conduc adeseori la dispariția semnelor ei de alarmă (hypoglycaemia unawareness). De asemenea, atunci când doza de insulină este crescută, verificarea ocazională a glicemiilor din cursul nopții este deosebit de importantă.

Modalitățile noi de tratament al DID din perioada pubertății, ca administrarea intraperitoneală de insulină sau folosirea rh IGH-1, sunt încă în stadiu experimental. În ciuda rezultatelor încurajatoare ale DCCT, controlul glicemic din cursul adolescenței pare a fi încă nesatisfăcător, astfel că semnele incipiente ale complicațiilor microangiopate pot fi observate încă de la această vârstă.

Screening-ul retinopatiei, al hipertensiunii arteriale și al microalbuminuriei începe din adolescență, iar sesizarea primelor semne ale acestor complicații trebuie să se traducă rapid în intensificarea insulinoterapiei, cu sau fără introducerea medicației hipotensoare. Din fericire, deși pentru numeroși tineri diabetici adolescența este o etapă extrem de dificilă, majoritatea se regăsesc în pragul maturității cu un control glicemic și o stabilitate superioare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ADCOCK, C., PERRY, L. A., LINDSELL D. R. M. et al., *Menstrual irregulaties are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain,* Diabetic Med., 1994, 11, 465–470.
2. ARSLANIAN, S. A., MENON, R. K., GIERL, A. P. et. al., *Insulin therapy increases low plasma growth hormone binding protein in children with new onset type 1 diabetes,* Diabetic Med., 1993, 10, 833–838.
3. BROWN, M., AHMED, M. L., CLAYTON, K. et al., *Growth during childhood and final height in type 1 diabetes mellitus,* Diabetic Med., 1994, 11, 182–187.
4. CLAYTON, K. L., HOLLY, J. M. P., CARLSSON, L. M. S. et al., *Loss of the normal relatioship between growth hormone, growth hormone binding protein and insulin-like growth factor in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus,* Clin. Endocrinol., 1994, 41, 517–524.
5. COHEN, H. N., PATTERSON, K. R., WALLACE, A. M. et al. – *Growth during childhood and final height in type 1 diabetes,* Diabetic Med., 1984, 11, 182–187.
6. EDGE, J. A., DUNGER, D. B., MATTHEWS, D. R. et al., *Increased overnight growth concentrations in diabetic compared with normal adolescents,* J. Clin Endocrinol. Metab., 1990, 71, 1356–1362.
7. EDGE, J. A., HARRIS, D. A., PHILIPS, P. E. et al., *Evidence for a role of insulin and growth hormone in the overnight regulation of 3-hydro-*

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

COPILUL MAMEI DIABETICE

Margit Şerban

I. INTRODUCERE

Insulina, revoluţionând tratamentul diabetului zaharat (DZ), a avut un impact imediat favorabil asupra mortalităţii gravidei diabetice, oferind apoi progresiv şanse sporite de viaţă produsului de concepţie; astfel, rata mortalităţii materne s-a redus de la cifre de peste 35% la aproximativ 2%, în timp ce mortalitatea perinatală, în centrele ultraspecializate, în condiţiile unei strategii de dispensarizare şi terapie optime, a coborât la ora actuală la cifre de 2–5%. (9). În această situaţie se poate afirma că planificarea şi supravegherea ştiinţifică a sarcinii de către o echipă multidisciplinară, la o diabetică cunoscută, fac posibilă prevenţia sau recunoaşterea precoce a complicaţiilor materno-fetale, ceea ce creează premisa unei terapii mai eficiente (7, 8, 9).

Totuşi, în ciuda progreselor înregistrate au rămas multe aspecte doar parţial rezolvate, cu deosebire cele referitoare la prognosticul pe termen lung al copilului mamei diabetice: macrosomia sau retardarea de creştere, malformaţiile congenitale, riscul diabetului zaharat etc. Din aceste considerente, copilul rezultat din părinţi diabetici, începând chiar din viaţa intrauterină, rămâne o preocupare deosebită în continuare, studiile aprofundate urmând să clarifice în detaliu substratul patogenetic al consecinţelor nefavorabile ale DZ al părinţilor şi să fundamenteze, în consecinţă, o conduită optimă de profilaxie şi terapie a numeroaselor complicaţii posibile (9, 10, 14).

Scanned with OKEN Scanner

II. CONSECINȚE FETALE ȘI NEONATALE ALE DZ MATERN

1. Tulburări ale creșterii fetale

a. *Macrosomia feto-neonatală* se definește printr-o greutate situată deasupra percentilei 90° în raport cu vârsta gestațională, greutatea la naștere mai mare de 4 000 g fiind definitorie pentru macrosomia neonatală. Ea apare cu o frecvență de 10–35% din totalul sarcinilor diabeticelor (8, 10, 16, 17), frecvență care, chiar dacă nu în mod constant, pare totuși să scadă semnificativ o dată cu îmbunătățirea calității controlului diabetului în timpul sarcinii (9, 18). Explicația sa cauzală larg acceptată este accea a hiperinsulinismului fetal indus de hiperglicemia maternă (ipoteza Pedersen, dovedită prin concentrația crescută de insulină liberă și totală imunoreactivă și de peptid C în lichidul amniotic, de componentă proinsulin – like și raport peptid C/glucoză crescut în sângele cordonului ombilical), fără ca insulina maternă (ce poate, conjugată cu anticorpii antiinsulină, să traverseze placenta) să joace vreun rol (7, 6). Unele studii au constatat macrosomia în ciuda aparenței de „normoglicemie" a gravidei, sugerând efectul contributiv al altor substanțe energetice decât glucoza, precum acizii grași liberi sau aminoacizii (7, 2, 11) sau al altor factori de creștere (insuline – like growth factors) (9). Se pare că, totuși, tulburările de reglare glicemică rămân cele determinante; astfel efectul predictiv cel mai semnificativ pare să îl dețină nu valorile preprandiale de glucoză, ce pot fi aproape normale, cât cele postprandiale, ce depășesc, la o oră, concentrații de 7,6 m M/l, implicând în continuare glucoza ca factor cauzal hotărâtor (2). În același sens pledează și studiile pe animale, ce evidențiază perpetuarea hiperinsulinismului o dată declanșat precoce în viața fetală, în ciuda normalizării metabolice materne ulterioare (8).

În ceea ce privește modalitatea de acțiune a hiperinsulinismului fetal, el determină stimularea proceselor anabolice (lipogeneza, glicogeneza, proteinosinteza) și o consecutivă accelerare preferențială a creșterii țesuturilor insulino-sensibile (adipocite, hepatocite, celule miocardice), cele insulinoinsensibile (osteoblaști, neuroni, celule renale) fiind puțin interesate (8, 9). Macrosomia indusă va fi în consecință o macrosomie disarmonică cu influențare nesemnificativă a taliei, cu distribuție preferențială cervicofacială a adipozității și cu creștere simultană, prin organomegalie, a dimensiunii abdominale. Exprimarea sa somatometrică neonatală se poate realiza prin indicele de simetrie (IS), ce se calculează prin formula

$$\frac{\text{Greutate relativă (G)}}{\text{Talie relativă (T)}}$$

$$\left(\text{G relativă} = \frac{\text{G actuală}}{\text{G percentilei 50}} \quad \text{și} \quad \text{T relativă} = \frac{\text{T actuală}}{\text{T percentilei 50}}\right).$$

Scanned with OKEN Scanner

El se poate evalua și prenatal, prin raportarea circumferinței abdominale (dependentă de structuri insulino-sensibile) la diametrul biparietal (dependent de structuri insulino-insensibile) parametrii ce pot fi obținuți prin măsurători ultrasonografice seriate (8).

Macrosomia fetoneonatală se însoțește cu morbiditate perinatală crescută, ceea ce obligă la depistarea sa precoce prenatală pentru hotărârea atitudinii obstetricale optime. Nedetectată înainte de naștere, ea poate favoriza traumatismul mecanic și asfixic neonatal, de temut fiind: hematomul subdural, paralizia facială și de plex brahial, paralizia frenică, hemoragiile intrahepatice, suprarenaliene, fractura de claviculă etc., complicații severe, ce întunecă prognosticul imediat și la distanță al nou-născutului (9).

1b. *Retardarea creșterii intrauterine* se definește prin greutatea mică, sub percentila 10, în raport cu vârsta gestațională a fătului sau nou-născutului. Frecvența ei se situează în jur de 1% din ansamblul sarcinilor la diabetice, cifre mai mari de 4–5% fiind citate în condițiile tratamentului intensiv cu insulină (10). În mecanismul patogenetic se incriminează deficiența aportului energetic la făt, realizată în principal prin insuficiența utero-placentară secundară angiopatiei materne, ce complică formele severe, cu evoluție îndelungată de DZ (6, 9); deficitul energetic poate fi însă determinat și de alte condiții: aport alimentar neadecvat, hipoglicemie repetată sau prelungită etc. (8).

Semnificația la distanță a deficitului creșterii intrauterine nu este încă suficient elucidată. Se știe că masa celulelor β pancreatice crește pe parcursul sarcinii (de 130 de ori în perioada dintre săptămâna a 12-a de gestație și luna a 5-a de viață postnatală) și că determinantul ei major este aportul nutrițional. De asemenea, este descris debutul semnificativ mai precoce (aproximativ 5 ani) al diabetului insulinodependent (DID) la subiecții cu greutate mică pentru vârsta gestațională, față de normo sau macrosomi, probabil datorită dimensiunii mai reduse a masei de celule β pancreatice (12). Presupunerea consecutivă a efectului nefavorabil al retardării creșterii intrauterine asupra declanșării DZ rămâne să fie verificată.

2. **Decesul fetal**

Decesul fetal, ce interesa 10–30% din sarcinile diabeticilor în trecut, este și azi complicația fetală cea mai gravă, ce survine de șapte ori mai frecvent la diabetice, comparativ cu gravidele nediabetice. Momentul său de declanșare este cu precădere după săptămâna a 36-a de gestație (9, 18). Substratul patogenetic rămâne încă insuficient clarificat, aceptându-se totuși faptul că deficiența controlului metabolic, ca și consecințele ei (boala vasculară, hidramniosul, macrosomia fetală) pot fi hotărâtoare. Se pare că hipoglicemia severă asimptomatică este mai puțin răspunzătoare decât hiperglicemia prelungită, însoțită sau nu de cetoacidoză, ce antrenează, prin catabolizarea glucozei, un consum excesiv de oxigen fetal și o acumulare de metaboliți intermediari acizi.

Scanned with OKEN Scanner

S-a dovedit, prin cordocenteză, că hipoglicemia spontană sau cea secundară administrării masive de glucoză la gravidă induc o scădere a pO_2 și o acidoză metabolică, ambele fiind în măsură să declanșeze moartea fetală sau neonatală (8).

3. Detresa respiratorie neonatală (DRN)

În ciuda reducerii în ultimul deceniu a incidenței DRN și cu precădere a formei clinice de boală a membranelor hialine, ea afectează și azi de șase ori mai frecvent nou-născuții diabeticelor, decât pe aceia ai gravidelor nediabetice, fiind evidențiabilă din punct de vedere histopatologic la 70% din decesele neonatale (9, 18). Răspunzătoare sunt hiperglicemia și hiperinsulinismul, ce interferează cu biosinteza, la nivelul pneumocitelor de tip II, a factorului surfactant, cu inhibarea concomitentă a producției factorului fibroblastic pneumocitic cu efect stimulativ asupra pneumocitelor de tip II.

Controlul maturității pulmonare prin măsurarea raportului lecitină/sfingomielină (normal ≥ 2), a fosfatidil-glicerolului și a fosfatidil-colinei în lichidul amniotic rămâne oportun în monitorizarea sarcinii la gravida diabetică, mai ales în situațiile în care nașterea prematură este posibilă sau probabilă. Substituția cu factor surfactant în cazurile de deficit este o măsură salutară de prevenție (8).

4. Cardiomiopatia

Cardiomiopatia, cu îngroșarea septului interventricular și a pereților ventriculari, este o complicație structurală rară determinată de hiperinsulinismul fetal. În majoritatea cazurilor asimptomatică, ea se poate exprima rareori prin tabloul unei insuficiențe cardiace neonatale. O dată cu normalizarea nivelului de insulină, cardiomiopatia regresează, dispărând spre vârsta de 3–6 luni (8).

5. Sindromul de colon stâng mic sau leneș

„Lazy left colon" sau „small left colon" este expresia unei anomalii funcționale intestinale, reversibilă cu vârsta, ce apare prioritar la nou-născutul din sarcina diabetică. Cu toată raritatea acestui sindrom, el trebuie cunoscut și recunoscut, tabloul său clinic de ocluzie intestinală joasă neonatală pretându-se la confuzii cu obstrucția mecanică din boala Hirschprung (8).

6. Anomaliile metabolice

Tulburările metabolice, izolate sau asociate, interesează cel puțin 60% din nou-născuții mamelor diabetice.

a. *Hipoglicemia* este anomalia metabolică cea mai severă și frecventă. Dacă în locul definiției clasice pentru hipoglicemia neonatală (<25–30 mg/100 ml) se acceptă ca limită inferioară de normalitate valoarea de 40 mg/100 ml (2,2 mM/l), cifră ce este compatibilă cu o securitate metabolică generală, atunci frecvența

Scanned with OKEN Scanner

hipoglicemiei la nou-născuții mamelor diabetice ajunge la 20–25% (8), iar în condițiile tratamentului insulinic intensiv ea poate atinge chiar 35% (10). Responsabil de declanșarea sa este în mod categoric hiperinsulinismul fetal căruia i se asociază inhibiția inducției fosfoenol piruvat – carboxikinazei hepatice, insulina blocând transcripția ARN_m al acestei enzime; se incriminează totodată deficitul de maturare al mecanismelor de contrareglare glicemică (9).

Riscul cerebral, dar și cel cardiac al hipoglicemiei obligă la monitorizarea glicemică a nou-născutului, din oră în oră cel puțin 6 ore, sau până la prima alimentare, apoi zilnic timp de minimum o săptămână sau chiar mai mult, recurența fiind un pericol de luat în considerare (9, 18).

Tratamentul formelor asimptomatice se face per os cu soluție glucozată, în timp ce formele simptomatice se corectează sub control glicemic cu glucoză 10% în perfuzie intravenoasă (5–6 mg/kg/min). Nu se recomandă administrarea in bolus a soluțiilor concentrate, din cauza fenomenului de rebound hipoglicemic, provocat prin stimulare insulinemică excesivă (9).

b. *Tulburările electrolitice* (ale Mg, Ca, K) sunt relativ frecvente: hipomagnezinemia apare la aproximativ 30%, iar hipocalcemia la 50% din nou-născuții mamelor diabetice, frecvența lor scăzând semnificativ (5%, respectiv 9%) în condițiile regimurilor terapeutice intensive (8, 9, 10). Chiar dacă în majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, ele comportă, cu deosebire în condițiile asocierii, riscul tetaniei neonatale. Hipopotasemia, mai rară, secundară hiperinsulinemiei, poate fi responsabilă de aritmie cardiacă, uneori periculoasă (9).

c. *Hipoxia* constatată în condițiile perfuziei glucozate la animalele de experiență, a fost dovedită și la om, direct prin măsurătorile de pO2 fetal și argumentată indirect prin nivelurile crescute de eritroporetină fetală. Producția excesivă de eritropoetină se corelează cu focarele de hematopoeză extramedulară, ce au fost puse în evidență la fetii morți. Se invocă, ca factor cauzal, hiperglicemia și hiperinsulinismul fetal, mecanismul probabil fiind cel al hiperextracției și hiperconsumului de oxigen (9).

d. *Hiperbilirubinemia* este o altă constatare biochimică la 20–40% din nou-născuții mamelor diabetice, frecvență ce este influențată de calitatea controlului metabolic matern (6, 18). Sursa ei principala este turnoverul accelerat al hemului, determinat de distensibilitate și elasticitate eritrocitară mai redusă, în condițiile unei poliglobulii patologice, evidentă la 20–40% din acești nou-născuți; hematoamele, prezente cu precădere la macrosomi, pot constitui o sursă secundară (8, 9). Hipoglicemia, hipoxia și acidoza se pot repercuta negativ asupra performanțelor de glucuronoconjugare hepatică, antrenând riscul icterului nuclear.

7. Policitemia și sindromul de hipervâscozitate

Policitemia, definită prin hematocrit mai mare de 65%, este prezentă la 20–40% din nou-născuții diabeticelor; în condițiile modificărilor de elasticitate eritrocitară, ea se însoțește de sludging eritrocitar și de hipervâscozitate,

Scanned with OKEN Scanner

imputabile accidentelor venoase trombotice, chiar sindromului de coagulare intravasculară diseminată (8, 9). Exsanguinotransfuzia parţială sau totală poate fi, în aceste situaţii severe, singura măsură salvatoare.

III. CONSECINŢE PE TERMEN LUNG

1. Patologia malformativă

Malformaţiile congenitale (M.C.) sunt la ora actuală cele mai importante complicaţii ale DZ din timpul sarcinii, reprezentând cauza a peste 50% din decesele neo-natale (6). Frecvenţa lor este de 2–6 ori mai mare la copiii femeilor cu DZ (apreciată la 6–12%), cu vădită tendinţă de scădere în ultimul deceniu (4–5%), ca urmare a îmbunătăţirii controlului metabolic (7, 10, 15).

Manifestările lor clinice sunt heterogene: anomalii de tub neural (de 10 ori mai frecvente), angiocardiopatii (risc de 5 ori mai mare), malformaţii renale, gastrointestinale, scheletale etc., fără a se putea contura un „model specific" pentru DZ (5, 14, 15). De o oarecare specificitate se bucură sindromul de regresie caudală (disgenezia sacrală), cu risc de 200–400 de ori mai mare decât populaţia generală; el îşi are originea în săptămâna a 3-a de sarcină, cea mai vulnerabilă perioadă a organogenezei în cazul anomaliilor dismetabolice (1) (tabelul I)

Tabelul I

Timingul MC în DID

Săptămâna după ovulaţie	Anomalie congenitală
1	
2	
3	regresie caudală
4	spină bifidă
	hidrocefalie
	anencefalie
	situs inversus
5	transpoziţie a vaselor mari
	anomalii renale
6	defect septal ventricular
	atrezie ano-rectală

Substratul etiopatogenetic al embriopatiei diabetice este încă insuficient clarificat, incriminându-se: controlul metabolic insuficient (hiperglicemie, hipoglicemie, hipercetonemie), boala vasculară, predispoziţia genetică (9, 15). Chiar dacă uneori constelaţia de factori, independenţi uneori de calitatea controlului metabolic, este mult prea subtilă spre a putea fi relevată, studiile retrospective clinice arată în majoritatea cazurilor că o ameliorare (nivele de

Scanned with OKEN Scanner

HbA_1<9%) în etapa preconcepțională și pe perioada precoce a sarcinii asigură o reducere semnificativă a malformațiilor (6, 14, 15, 18).

Extrapolarea rezultatelor studiilor pe modele animale pledează pentru potențialul dismorfogenetic al factorilor metabolici ambientali din primele 7 săptămâni de sarcină (tabelul II). Astfel, concentrația crescută de D-glucoză și de corpi cetonici antrenează la embrion, într-o etapă postconcepțională precoce, malformații severe; concentrațiile lor subteratogene asociate au prin efect sinergic aceleași consecințe (8). Riscul teratogenetic este legat de mediul metabolic în care se dezvoltă embrionul mamei diabetice; transferul lui precoce la șoarecele nediabetic scade frecvența MC, în timp ce implantul timpuriu al embrionului șoarecelui nediabetic la gravida diabetică se însoțește de creșterea brutală a incidenței anomaliilor congenitale (7).

Tabelul II

Capacitatea teratogenă a diverși factori (in vitro la șoarece) (după SADLER modificat) (7).

Factori	Prezența în mediul de cultură	Putere teratogenă
D-glucoză	în exces	+
	în deficit	+++
manoză	în exces	+++
alte glucide	L-glucoză, sorbitol, fructoză	–
	inozitol, galactoză	–
corpi cetonici	β-hidroxibutirat	+
	aceto-acetat	–
	acetonă	
acizi aminați	leucină	–
acizi grași liberi	palmitat	–
oligoelemente	Mn, Zn	?
insulină	în exces	–
	în deficit	++
inhibitori de somatomedina	cu GM mică	++++

Așadar, teratogeneza diabetică pare să fie favorizată în cea mai mare măsură de tulburările de glucoreglare. Hiperglicemia, responsabilă de excesul de radicali liberi de oxigen, ca și de frenarea capacității protectoare anti-oxidante și anti-radicali liberi ai superoxiddismutazei, catalazei și glutationperoxidazei, este mecanismul cel mai larg invocat (7, 9).

Hipoglicemia, deși în măsură să afecteze suportul energetic al embriogenezei (glucoza este sursa a peste 90% din energia fetală), nu deține un efect relevant pentru dismorfogeneza diabetică (1, 9, 15, 17).

Scanned with OKEN Scanner

2. Consecințe comportamentale și intelectuale

În prognosticul pe termen lung al descendenților mamelor diabetice, alături de consecințele morfologice (antropometrice, malformative) și metabolice, sunt frecvent semnalate deficitele neurologice, anomaliile comportamentale și tulburările intelectuale (7). Studiile retrospective pun în evidență handicapul cerebral la 18%, iar defectele comportamentale (test Brazelton) la 32–75% din copiii mamelor diabetice cu greutate la naștere mai mare de 1000 g. Coeficientul intelectual (IQ), apreciat la vârsta de 4 ani prin scorul Stanford–Binet, este și el influențat (chiar dacă nu de o manieră constantă) și dependent de calitatea controlului glicemic matern gestațional, vârsta maternă, macrosomia fetală, pH-ul sângelui de cordon (19). Efecte defavorabile dețin de asemenea hipoglicemia severă prelungită, traumatismul cerebral, icterul nuclear (8, 9, 18). Studiile epidemiologice retrospective atrag atenția asupra acțiunii corpilor cetonici, care, interferând cu metabolismul pirimidinelor și purinelor, pot avea repercursiuni directe neuronale (7, 9). Alte studii prospective corelează anomaliile comportamentale și intelectuale cu parametrii metabolismului lipidic, și anume cu concentrațiile crescute ale aciziilor grași liberi din ultimele luni de gestație (9, 19). Deci, perturbările metabolice materne într-o perioadă în care organizarea structurală este terminată pot fi în măsură, după modelul „fuel mediated behavioral or intellectual teratogenesis", să antreneze deficite funcționale neurologice, psihologice, cognitive sau intelectuale (8); controlul optim metabolic și conduita obstetricală adecvată, minimalizează acest risc (9).

3. Consecințe antropometrice

Posibilitatea unui impact antropometric pe termen lung al diabetului matern asupra produsului de concepție a fost recunoscută cu mult timp în urmă (7, 8, 9). Dinamica indicilor somatometrici la acești copii, chiar dacă nu este unanim confirmată (9), cunoaște o evoluție particulară: la naștere în jur de 50% au o greutate excesivă (>percentila 90); la vârsta de 6–12 luni greutatea și talia devin similare cu cele ale grupului martor, pentru ca în jurul vârstei de 5 ani să apară un nou salt ponderal, astfel încât la vârsta de 8 ani 50% din descendenții mamelor diabetice să aibă o greutate peste percentila 90 (19). Datele sunt contradictorii în ceea ce privește influența activității pancreatice fetale, a naturii gestaționale sau pregestaționale a diabetului, a sexului copilului (7, 19). Tendința de obezitate (greutate peste percentila 95) la vârsta de 5–8 ani prezentă la 8% din descendenții mamelor diabetice, pare să se coreleze însă în mod categoric cu greutatea la naștere, cu indicele de simetrie și cu greutatea pregestațională a mamei (7, 19). Este de asemenea evidentă relația ei cu gravitatea fetopatiei: rata cu care apare obezitatea este de 11,4% la fetopatia de gr. III, și numai de 2,4% respectiv 2,3% în fetopatia de gr. I, respectiv gr. II (10). Deci, controlul metabolic matern pare a avea un rol hotărâtor în inducerea consecințelor antropometrice pe termen lung ale descendentului. Studiile epidemiologice asupra indienilor Pima pledează și ele în acest sens: 58% obezi în rândul copiilor (în vârstă de 15–19 ani) mamelor cu diabet zaharat noninsu-

Scanned with OKEN Scanner

linodependent (DNID) în perioada sarcinii, 25% la copiii mamelor care, deși cu predispoziție genetică spre diabet, nu erau încă declarate ca diabetice în timpul sarcinii și doar 17% la descendenții grupului mamelor din grupul de control (8).

În general, perspectivele de dezvoltare somatică sunt hotărâte de un complex multifactorial: constelație genetică, familială, influențe materne (greutatea mamei, vârsta ei la naștere, paritatea, alimentație, endocrini etc.; în rândul acestora se înscrie, în cazul copilului mamei diabetice, și mediul metabolic patologic din perioada gestației, specific bolii).

4. Tulburările de glucoreglare

Progresele recente ale imunologiei și geneticii au contribuit la elaborarea unei concepții conform căreia DID este o boală produsă de distrucția autoimună a celulelor β pancreatice la subiecți susceptibili din punct de vedere genetic; un rol foarte probabil în determinismul multifuncțional al bolii revine factorilor de mediu. Din această perspectivă, riscul apariției tulburărilor de glucoreglare, inclusiv a DZ, o realitate la descendenții mamelor diabetice (tabelul III), ridică întrebarea naturii acestui risc: este consecință a predispoziției genetice sau este urmare a acțiunii diabetogene a mediului metabolic intrauterin patologic (1, 8, 9)? Răspunsul este, probabil, diferit în diversele forme clinice de DZ.

Tabelul III

Riscul relativ pentru DID (după Connor) (3)

Situație	Risc relativ
– populația generală	0,2–0,4%
– fără istoric familial, dar cu HLA	
*DR_3/DR_3	0,6%
*DR_4/DR_4	0,6%
*DR_3/DR_4	2,5%
*DQ/beta 1 aspartat negativ (homozigot)	2%
– frate cu DID	5–6%
– frate cu DID *0–HLA haplotip în comun	1%
*1–HLA haplotip în comun	5%
*2–HLA haplotip în comun	12,5%
– părinte cu DID	5%
*tată	5–6,1%
*mamă	2%
la naștere>25 ani	1,1%
la naștere<25 ani	3,6%
– geamăn – heterozigot	5%
– monozigot	30–50%
– monozigot cu HLA-DR_3 sau DR4	70%

Astfel, în cazul DID, studiile prospective la copiii părinților afectați de această boală arată o incidență a DID până la 20 de ani de 6,1±1,8% în cazul în care tatăl este bolnavul, și doar de 1,3±0,9% în situația de DID matern (1, 18).

Scanned with OKEN Scanner

Deci, descendenții din mama diabetică comportă risc de 7–10 ori mai mare decât populația generală de a dezvolta DID, dar de 3–4 ori mai redus, decât în cazul diabetului patern (4). Explicația acestei constatări epidemiologice ar putea fi efectul protector matern, prin inducerea intrauterină a unei toleranțe imunologice față de anticorpii anti-celule β pancreatice (8); o altă ipoteză plauzibilă ar fi transmisia inegală la descendenți a HLA-DR_4: din partea tatălui – 72,1% și din partea mamei doar – 55,6%, în timp ce HLA-DR_3 se transmite în mod egal (>50%), indiferent de sexul părintelui (20). Riscul declanșării DID la copilul părinților diabetici depinde și de alți factori. Incidența diferă cu vârsta maternă: 3,6% la vârsta sub 25 ani și doar de 1% peste această vârstă. Importantă pare să fie și vârsta la debut a DID la părinți, indiferent de sexul lor: frecvența de 19% în cazul vârstei mai mici de 10 ani, și doar de 9–10% în cazul vârstei mai mari (4).

Riscul diferit de DID la descendenți, semnificativ mai redus dacă mama are DID, în raport cu tatăl cu DID, sugerează ca substrat al acestuia mai degrabă predispoziția și condiționarea genetică, decât mediul metabolic intrauterin patologic. (3, 18).

Deci, DZ matern este un factor de risc pentru copil și din punctul de vedere al perspectivelor de declanșare a tulburărilor de glucoreglare și a DZ. Sarcina femeii diabetice poate fi cadrul transmiterii predispoziției pentru DID, cu toată heterogenitatea sa genetică (anomalii genice, cromozomiale sau mitocondriale), precum ea poate deține și un efect diabetogen prin mediul metabolic patologic, ce îl oferă spre dezvoltare embrionului și fătului (3).

IV. CONCLUZII PRACTICE

1. DZ, indiferent de forma sa clinică (gestațională sau pregestațională, de tip I sau II), constituie un factor de risc pentru sarcină, antrenând o rată crescută de: decese intrauterine, malformații congenitale, tulburări acute de adaptare neonatală și consecințe negative pe termen lung asupra stării de sănătate a copilului. În consecință, nou-născutul din sarcina femeii diabetice este considerat un nou-născut cu risc, chiar dacă mortalitatea sa neonatală s-a redus la cifre de 2–5% și chiar dacă prognosticul dezvoltării somato-psihice este favorabil în 80% din cazuri.

2. Acceptarea statutului de nou-născut cu risc obligă la o strategie de urmărire clinico-biologică și de terapie intensivă a binomului maternofetal, bine codificată la ora actuală, care trebuie începută preconcepțional (încadrare și clasificare White, intensificare a autocontrolului și terapiei insulinice), continuată riguros postnatal (evaluare continuă a echilibrului glicemic, control metabolic perfect, decizia datei și căii de naștere, conduită obstetricală și de îngrijire neonatală adaptată situației etc.) (18). Prognosticul materno-fetal optim se poate realiza în următoarele condiții:

– planificarea concepției, care se va produce într-o perioadă de echilibru metabolic perfect;

Scanned with OKEN Scanner

– vizarea normoglicemiei pe toată perioada gestației, cu evitarea inclusiv a hiperglicemiilor postprandiale (>7,3 mM/l);

– supravegherea în echipă: diabetolog – obstetrician – neonatalog avizat, naşterea recomandându-se în compartimente de neonatologie cu competență particulară;

– antrenarea motivației gravidei la controlul metabolic și tratamentul intensiv insulinic, chiar dacă inconfortabile prin frecvența și rigurozitatea măsurilor, dar indispensabile pentru o bună calitate a produsului de concepție, cu perspective favorabile de evoluție neonatală și ulterioară.

3. Standardizarea diagnosticului de fetopatie diabetică și individualizarea sa în forme clinice de severitate este oportună ca măsură de control post hoc a calității tratamentului gravidei. Exemplificăm un asemenea model de clasificare a fetopatiei (10), ce poate servi ca instrument de lucru în asistența neonatală:

– fetopatie gr. 0 – greutate normală, indice greutate/talie normal, absența anomaliilor fenotipice sau a dezechilibrelor metabolice;

– fetopatie gr. I – aceleași trăsături fizice, dar cu prezența tulburărilor metabolice;

– fetopatie gr. II – greutate crescută în raport cu talia și vârsta gestațională, însoțită de tulburări metabolice multiple și de mai mult de 5 semne anatomice și/sau funcționale de fetopatie (tabelul IV);

Tabelul IV

Simptome ale fetopatiei diabetice (după Jährig) (10)

Semne anatomice	Anomalii metabolice	Tulburări funcționale
– obezitate	– hipoglicemie <1,7 mM/l-ziua 1–3 apoi <2 mM/l	– cardio-pulmonare
– pliu cervical lărgit	– hipomagneziemie <0,6 mM/l	– gastrointestinale – agitație
– pletoră – hirsutism (helix, cap)		– apatie – prematuritate
– greutate>90 *sau* >95 percentile	– hiperbilirubinemie >150 umol/l-ziua 1–3 >200 umol/l-ziua 4 >250 umol/l-ziua 5	
– teleangiectazia obrajilor	– hipocalcemie <2 mmol/l	

– fetopatie gr. III – accelerare a creșterii pondero-staturale, cu anomalii metabolice și mai mult de 5 semne anatomice și/sau funcționale de fetopatie.

4. Strategia modernă de monitorizare și terapie a gravidei diabetice a redus semnificativ și mortalitatea neonatală. În ciuda avantajelor incontestabile ale tratamentului insulinic intensiv sunt însă semnalate unele consecințe dismetabolice, survenite cu frecvență și severitate crescută, cum sunt:

Scanned with OKEN Scanner

hipoglicemia (frecvență de 36%, față de 16% în cursul terapiei insulinice standard) și hiperbilirubinemia (frecvență de 24% în raport cu 17%). Semnificația lor la distanță rămâne de evaluat; trebuie luată în considerare posibilitatea declanșării de către tratamentele insulinice excesiv de riguroase a unei noi morbidități fetoneonatale, caracterizată prin scăderea ritmului de creștere ponderală intrauterină, poate implicit și a capitalului de celule β pancreatice, cu creșterea numărului și gravității episoadelor de hipoglicemie fetale, cu consecințe cerebrale imprevizibile (10).

Copilul gravidei diabetice rămâne o problemă de interes general în pediatrie. El oferă un model particular de patologie materno-fetală, ce nu se restrânge la DZ, ci poate fi valabil pentru numeroase alte boli, congenitale sau dobândite, însoțite de tulburări metabolice: hipo- sau hiperglicemie, hiperaminoacidemie, cetonemie etc., dovedind încă o dată că sarcina, deși cronologic limitată, oferă timpul și spațiul în care manipulările metabolice pe termen scurt, antrenează consecințe structurale și/sau funcționale, uneori pentru o viață întreagă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALLEN C., PALTA, M., D'ALESSIO, D. J., *Risk of diabetes in siblings and other relatives of IDDM subjects,* Diabetes, 1991, 40, 831–836.
2. COMBS, C. A., GUNDERSON, E., KITZMILLER, J. L., et al., *Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial Glucose Control During Pregnancy,* Diabetes Care, 1992, 15, 10, 1251–1257.
3. CONNOR, J. M., *Inheritance/genetics of childhood diabetes,* In Kelnar J. A. *Childhood and Adolescent Diabetes,* 1994, Chapman &Hall Medical, London, 161–166.
4. EISENBARTH, G. S., ZIEGLER, A. G., COLMAN, P. A., *Pathogenesis of insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus,* In: *Joslin's Diabetes Mellitus,* 13th Ed. Lea&Febiger, A Waverly Company, 1994, 216–217.
5. ERIKSSON, J., BORG, L. A. H., FORSBERG, H., et al., *Diabetic embryopathy* Diabetes, 1991, 40, suppl. 2, 94–95.
6. ESSEX, N. J., *Abnormal Infants of Diabetic Mothers,* Lancet, 1980, 633–634.
7. GOT, I., *Diabète et Grossesse,* Excerpta Medica, 1992, 182–190.
8. FREINKEL, N., OGATA, E., METZGER, B. E., *The offspring of the mother with diabetes,* In: Rifkin, H., Porte, D., *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus,* IV Ed., 1990, 651–658.
9. HEPBURN, D. A., STEEL, J. M., *Maternal diabetes and the fetus,* In: Kelnar., J. H., *Childhood and Adolescent Diabetes,* Chapman & Hall Medical London, 1994, 427–440.
10. JÄHRIG, D., STIETE, S., JONAS, CH., *Offspring of diabetic mothers Problems of morbidity,* Diabete&Metabolisme, 1993, 19, 207–212.
11. KALKHOFF, R. K., *Impact of maternal fuels and nutritional state on fetal growth,* Diabetes, 1991, 40, suppl. 2, 61–65.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

DIABETUL COPILULUI MIC

Stuart Brink

I. INTRODUCERE

Simptomele de debut ale diabetului zaharat insulinodependent (DID) la copilul mic pot fi uşor confundate cu cele caracteristice unor infecţii virale, fapt ce trebuie cunoscut de întregul personal medical. În efortul de a reduce morbiditatea (gravitatea) legată de momentul apariţiei DID la această vârstă, anamneza oricărui copil bolnav, indiferent de patologia iniţial suspectată şi, mai ales, în perioadele de epidemie virală, trebuie să cuprindă şi întrebările referitoare la polidipsie, poliurie, scădere ponderală, frecvenţa micţiunilor şi diureză.

Suspectarea cât mai frecventă a unui eventual DID permite un diagnostic mai precoce, înaintea instalării fenomenelor de deshidratare severă. Întrucât apariţia acestei boli într-o familie anumită este imprevizibilă şi întâmplătoare, istoricul familial negativ privind boala nu infirmă diagnosticul. Acesta este dificil, întrucât *debutul afecţiunii la această vârstă este extrem de rar,* iar comunicarea cu copilul mic nu este deloc uşoară. Totuşi, părinţii atenţi sunt cei care de obicei semnalează prezenţa poliuriei, a setei exagerate şi a scăderii în greutate; vărsătura, simptom frecvent, este adesea atribuită în mod greşit unei „stări gripale". Luând totuşi în considerare posibilitatea DID şi la un copil de vârstă mică, şansele evitării deshidratării severe şi chiar a evoluţiei letale a bolii, datorate unui diagnostic tardiv, cresc considerabil. Cetoacidoza diabetică va fi discutată în detaliu în capitolul special acordat acestei teme.

Scanned with OKEN Scanner

II. TRATAMENTUL

1. Generalităţi

O problemă importantă legată de terapia acestei boli la copilul mic este reprezentată de aparenta dificultate a adaptării dozelor de insulină în funcţie de activitatea fizică şi de aportul alimentar (2). Deficitul insulinic pare a fi mai sever decât în cazul copiilor mari, al adolescenţilor şi al adulţilor cu DID.

Pentru ca lucrurile să fie şi mai complicate, gândirea logică şi raţională lipsindu-i, nimic nu îl determină în mod automat pe copilul mic să mănânce când trebuie (la timp) şi atât cât i se dă, sau să înţeleagă şi să accepte că un anumit aliment cerut îi este refuzat.

El nu recunoaşte şi nu ştie să comunice simptomele hipoglicemiilor, depistarea şi tratamentul acestora rămânând numai în responsabilitatea adulţilor.

Controlul metabolic este mai dificil de obţinut la această vârstă din următoarele motive:

a) deficitul insulinic este adeseori total;

b) aportul alimentar dependent de capricii, gust, apetit, fără posibilitatea de a apela la logică;

c) modificările hormonale (legate de creştere) ce îşi interferează efectele cu acelea ale insulinei;

d) infecţiile intercurente, mai frecvente decât la orice altă grupă de vârstă;

e) dependenţa absolută (ca îngrijire), de familie.

În ciuda acestor dificultăţi, principiile terapeutice ale DID rămân în general valabile, cu menţiunea că echipa de tratament va avea sarcini sporite, ea trebuind să facă faţă unor evenimente extrem de variate şi complexe ale vieţii copilului mic (7, 9).

2. Obiective

Acestea trebuie să ţină seama de numeroşi factori: 1) vârsta copilului (cât de mic este); 2) necesarul insulinic, în funcţie de rezerva de peptid C, de absorbţia şi cinetica insulinei administrată (momentul efectului maxim, durata acţiunii sale), de variabilitatea dozelor (brittleness); 3) necesarul caloric pentru nevoile bazale şi pentru asigurarea creşterii, având în vedere preferinţele individuale, instabilitatea modului de a se alimenta al preşcolarului şi obiceiurile nutriţionale ale familiei; 4) programul de somn şi de activitate (uşor de imaginat cum va mânca un copil mic trezit din somn numai pentru că este ora la care trebuie să mănânce!); 5) autocontrolul la domiciliu; 6) posibilitatea însuşirii tehnicii de administrare a insulinei şi a modalităţilor de adaptare a dozelor; 7) aspectele psihosociale particulare, inclusiv cele legate de îngrijirea zilnică, de responsabilitatea persoanei ce supraveghează copilul, de necesitatea antrenării ambilor părinţi (mamă şi tată) în acest proces complex.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru rezolvarea multiplelor probleme, *este necesară o echipă multidisciplinară* (formată din pediatru-diabetolog, sau internist-diabetolog în România, asistentă medicală și socială, dieteticiană, psiholog și psihiatru cu specific pediatric) și o *colaborare perfectă a sa* cu părinții, bunicii și frații mai mari, care trebuie să contribuie, cu toții, în mod activ, la realizarea obiectivelor concrete ale tratamentului DID.

3. Terapia primelor zile după diagnostic

În mod normal, copiii foarte mici sănătoși sunt supravegheați de către adulți și se întâlnesc periodic cu medicul de familie sau cu pediatrul, realizându-se cu această ocazie un bilanț al stării de sănătate. Din păcate, DID este rareori diagnosticat în cursul acestor examene de rutină. Teoriile etiologice recente sugerează că boala apare la subiecți predispuși genetic, sub acțiunea unor factori de mediu necunoscuți (cu rol de „trigger"), cel mai frecvent fiind incriminate afecțiunile virale (extrem de comune la această vârstă, îndeosebi la cei ce frecventează creșele sau grădinițele), puseele de creștere sau alimentația cu lapte de vacă în primele luni după naștere (laptele de mamă pare să confere o anumită, dar nu totală, protecție a copilului) (6).

În cazul copiilor foarte mici, în momentul diagnosticului DID, aceștia au o stare mult mai gravă comparativ cu cei mari, adesea prezentând *cetoză sau cetoacidoză*, întrucât nici familia și nici echipa de îngrijire nu sesizează simptomele inițiale sau nu le atribuie în mod corect diabetului. Pacienții cu cele mai grave acuze la debutul bolii sunt, în opinia și experiența noastră, cei proveniți din mediile cu standard socio-economic scăzut (adresabilitate redusă la medic), și cu nivel cultural și de educație precar al adulților, ceea ce se repercutează asupra sănătății copiilor. Întârzierea diagnosticului este explicația acestei gravități sau chiar a eventualei mortalități crescute.

Adevărata „comă diabetică" este rară astăzi (în comparație cu deceniile anterioare) și de altfel, chiar când tabloul său este complet, adeseori nu este recunoscută, copiii ajungând la spital cu diagnostice ca insuficiență respiratorie sau sindrom acut de deshidratare indus de vărsături. Și totuși, cetoacidoza diabetică este posibilă și eventualitatea apariției sale nu trebuie neglijată.

În majoritatea cazurilor, debutul simptomelor este insidios, pe parcursul a câtorva zile sau săptămâni. La copiii foarte mici și la sugari, scutecele veșnic ude pot fi un prim indicator al poliuriei și cheia unui diagnostic corect, în asociere cu accentuarea stării de iritabilitate, a inapetenței și cu scăderea ponderală.

În absența acidozei moderate sau severe, vărsăturile lipsesc din tabloul clinic de debut al DID.

Dacă aceste simptome inițiale nu sunt sesizate și dacă se instalează deshidratarea severă, spitalizarea este obligatorie pentru reechilibrarea hidroelectrolitică de urgență (lichide, Na^+, K^+). Tratamentul insulinic, sub forma infuziilor continue în doze mici, este discutat în capitolul despre cetoacidoza diabetică.

Scanned with OKEN Scanner

Evidențierea hiperglicemiei à jeun și/sau postprandiale, alături de prezența glicozuriei și a cetonuriei la un copil ce prezintă poliurie, polidipsie, scădere ponderală, inapetență, iritabilitate sau tendință la plâns, confirmă diagnosticul.

Testul de toleranță la glucoză nu este aproape niciodată indicat la această vârstă. Dozarea anticorpilor antiinsulari și a insulinemiei nu este necesară, nici în scop diagnostic și nici terapeutic, fiind rezervată laboratoarelor de cercetare.

Tratamentul DID la copilul mic reprezintă o urgență, trebuind început imediat.

În situația în care pacientul are o bună toleranță digestivă, deci se poate alimenta și hidrata normal și nu este atât de deshidratat încât să fie necesară terapia intravenoasă, tratamentul cu insulină (de preferat umană) subcutanat (s.c.) trebuie instituit în chiar ziua diagnosticului, *la domiciliu* (dacă există posibilitatea comunicării frecvente prin telefon cu medicul) sau *spital* (cu tot riscul traumei psihice pe care acesta o presupune) (3). Rehidratarea orală începe prin administrarea de lichide sărate (supă) sau de sucuri fără zahăr (dacă sunt disponibile). Primele măsuri de instruire a familiei a ceea ce trebuie să facă în noua situație încep imediat, chiar în cabinetul medical sau în spital, prin implicarea întregii echipe multidisciplinare de îngrijire (în România, de obicei, doar a pediatrului sau diabetologului).

Ambii părinți, bunici și chiar frații mai mari pot fi instruiți cu privire la tehnica injectării insulinei și a controlului (efectuarea glicemiei, a glicozuriei și cetonuriei).

Comunicarea telefonică frecventă este esențială pentru reușita acestui tip de tratament al DID inițiat în ambulator, întrucât oferă familiei certitudinea că se poate baza în permanență pe sprijinul medicului. În acest fel se pot realiza consultații zilnice pe diverse probleme de educație, fiind posibilă acordarea de sfaturi referitoare la ajustarea dozelor de insulină, la dietă sau la diversele aspecte psihosociale apărute. Chiar în cazul existenței echipelor multidisciplinare capabile să preia toate greutățile legate de momentul debutului DID, spitalizarea este totuși necesară atunci când apar dificultăți privind comunicarea prin telefon sau distanța prea mare până la unitatea sanitară ce, la nevoie, poate asigura terapia. În aceste situații, internarea are ca scop deprinderea, de către pacient sau familia sa, a cunoștințelor esențiale necesare unui tratament corect, precum și realizarea unui echilibru metabolic satisfăcător, ce urmează să fie îmbunătățit ulterior, în ambulator. Necesitatea internării este cu atât mai mare cu cât starea generală a copilului este mai gravă și cu cât perioada simptomatică ce a precedat momentul diagnosticului a fost mai lungă. Cel puțin unul dintre cei doi părinți îl vor însoți pe copil în permanență în spital și vor efectua determinările glicemiei, ale glicozuriei și cetonuriei, precum și injecțiile de insulină.

În cazul în care este necesară, terapia intravenoasă depășește rareori 8–24 de ore și urmează schema prezentată în capitolul despre cetoacidoza diabetică.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele inițiale de insulină administrate s.c. urmăresc limitarea variațiilor glicemice exagerate ce apar după principalele mese ale zilei (mic dejun, prânz, cină), deci „acoperirea necesarului insulinic" cerut de acestea, precum și asigurarea nocturnă cu insulină prin administrarea unui preparat cu acțiune intermediară înainte de culcare. Insulina preprandială utilizată este, de obicei, cea cu acțiune rapidă, în trei prize, dar există medici care preferă amestecurile premixate înaintea celor trei mese atât pentru „acoperirea" acestora (prin insulină rapidă), cât și pentru prelungirea acțiunii (cu insulină intermediară). Uneori, în lipsă de altceva, alții folosesc insulină umană lentă și ultralentă, sau chiar preparate de origine animală.

Dozele ulterioare sunt ajustate în funcție de valorile glicemiilor pre-și postprandiale (la cele mai importante mese ale zilei) și de cele din cursul nopții, în scopul stabilirii momentului și a cantității de insulină intermediară ce trebuie administrată la culcare. Dacă sunt utilizate și gustările (în funcție de obiceiurile alimentare anterioare ale copilului), acestea pot modifica în plus tipul, doza și orarul injecțiilor de insulină. *La această vârstă, cantitatea, calitatea și consistența alimentației este cea care primează, iar insulinoterapia se ajustează în funcție de ea, și nu invers.* Tratamentul insulinic modern urmărește realizarea unei flexibilități mai mari a meal-planning-ului, dacă există posibilitatea monitorizării frecvente a glicemiei.

În ceea ce privește doza de insulină, în cazul unui regim terapeutic cu două injecții, majoritatea copiilor mai mici de 5 ani au un necesar zilnic de 0,5–0,8 unități/kg corp, două treimi din acesta fiind administrată înaintea micului dejun și o treime seara (10). Dacă se folosesc trei injecții, raportul dintre numărul de unități ce trebuiesc administrate în cele 3 ocazii este flexibil, fără recomandări rigide.

Unii copii sunt bine echilibrați cu o schemă ce presupune un amestec de insulină rapidă și intermediară dimineața, rapidă la prânz și din nou amestec seara. În fine, un regim alternativ este reprezentat de adăugarea celei de-a patra injecții seara la culcare, sub forma unei insuline cu acțiune intermediară sau prelungită (lentă, ultralentă), alături de celelalte trei doze preprandiale de rapidă. Sugerată de numeroși diabetologi (1, 2, 6, 8, 10) și recent de DCCT (5), această insulinizare „agresivă" cu doze multiple de insulină, trebuie instituită cât mai curând posibil după diagnosticul DID, cu scopul inducerii remisiunii (a „lunii de miere") și al realizării normoglicemiei.

Insulina umană, în măsură în care este disponibilă, este, după cum am menționat, preferabilă celei de origine animală, datorită purității superioare și antigenității mai reduse. Totuși, diferențele minime ca eficiență între cele două tipuri nu justifică efortul financiar suplimentar necesar procurării insulinei umane. Dispozitivele de injectare de tip stilou sau „pen" au avantajul reducerii riscurilor legate de dozare, dar sunt, de obicei, mai scumpe.

Decizia privitoare la regimul insulinic adoptat trebuie individualizată în funcție de experiență și de disponibilitatea preparatelor respective, îndeosebi atunci când se pune problema alegerii între mixturile preformate și amestecurile extemporanee (preferabile) în proporții individualizate, de insulină rapidă și intermediară, ghidate de valoarea glicemiei preprandiale și bazate pe anumite

Scanned with OKEN Scanner

algoritmuri. În general, raportul dintre insulina rapidă și cea intermediară sau lentă în aceste amestecuri variază în funcție de pacient și de tipul glucidelor ingerate. El este, de obicei, de 1 unitate de insulină rapidă la 3–4 unități de NPH dimineața și 1:1 sau 1:2 seara (în cazul unei asemenea scheme de tratament). Dacă aceste amestecuri se folosesc într-un regim cu 3 injecții zilnice, atunci raportul rapidă: NPH pentru cea de-a doua și a treia administrare depinde în întregime de aportul caloric planificat și este de aproximativ 1:3 sau 1:4. Până în prezent nu există o documentare științifică a superiorității insulinelor premixate sau a amestecurilor extemporanee în realizarea echilibrului glicemic. Obiceiurile alimentare ale familiei sunt cele care „dictează" adesea alegerea regimului insulinic, întrucât unul din mijloacele tratamentului DID constă în adaptarea insulinoterapiei la această dietă, evitându-se „forțarea" anumitor mese și gustări pe baza unei simple supoziții privitoare la cantitatea de hormon încă activ la un moment dat. Uneori, insulinele lente și ultralente asigură mai bine necesarul insulinic din cursul nopții, cu riscuri mai mici de hipoglicemie nocturnă și de hiperglicemie matinală și cu o durată lungă de acțiune decât NPH-ul; alegerea preparatului trebuie individualizată și în aceste situații în funcție de valorile profilului glicemic și nu de anumite idei preconcepute sau scheme rigide. Uneori se obține un echilibru glicemic mai bun cu insuline de origine animală, care acționează ceva mai lent decât cele umane (4). Analogii de insulină rapidă, ce vor deveni disponibili în curând, au un debut al acțiunii mult mai abrupt și o durată mult mai scurtă a eficienței, reducând în acest fel hiperglicemia preprandială imediată și riscul hipoglicemiei tardive. Analogii cu acțiune prelungită realizează o insulinemie bazală uniformă și constantă, fără „vârfuri" de acțiune inadecvate, cum se întâmplă în cazul preparatelor lente de insulină. Folosirea pompelor de insulină la copilul foarte mic, deși utilizată cu succes în Franța și Olanda, nu este recomandată datorită costului ridicat și faptului că terapia cu doze multiple injectate s.c. satisface practic aceleași obiective.

O dată cu instituirea tratamentului, indiferent dacă acesta are loc în ambulator sau în spital, marea majoritate a simptomelor datorate hiperglicemiei dispar în primele 12–24 de ore.

4. **Terapia și educația ulterioară (initial survival training)**

Adaptarea ulterioară a dozelor de insulină trebuie să se bazeze pe monitorizarea glicemiei. Glicozuria aduce unele informații indirecte privind glicemiile, dar nu este ideală pentru reglarea de finețe a insulinoterapiei. Dacă testarea frecventă a valorilor glicemiei nu este posibilă, fiind prea scumpă (sau pur și simplu deloc accesibilă), determinarea zilnică a glicozuriei poate fi utilă, valoroasă, la aceasta adăugându-se dozarea glucozei sanguine numai în situațiile – problemă sau în „zilele de rău (sick-days)". În cazul în care bandeletele pentru efectuarea analizelor urinare sunt la fel de puțin accesibile economic ca și cele destinate aprecierii glicemiei, folosirea reactivului Benedict (o metodă foarte ieftină și fiabilă) trebuie încurajată.

Scanned with OKEN Scanner

Educația părinților va începe, repetăm, imediat după diagnostic. Ei vor fi instruiți cum să obțină o picătură de sânge din deget și cum să folosească bandeletele pentru determinarea colorimetrică (vizuală) a glicemiei la domiciliu. Este foarte important ca ambii părinți să învețe să se testeze reciproc, la acest proces putând fi antrenați chiar și bunicii și frații mai mari, întrucât în acest fel este posibilă reducerea propriei senzații de teamă și îngrijorare de a nu-l traumatiza pe copilul lor. Adesea, dacă tații nu participă de la început la acele lecții, ei nu-și vor asuma niciodată responsabilitatea îngrijirii diabetului, ajungând să minimalizeze în viitor importanța acestuia. Mulți copii între 2–5 ani beneficiază enorm de faptul că au observat reacțiile inițiale ale părinților lor atunci când s-au testat reciproc, oferindu-și propriile degețele fără prea multă teamă sau proteste.

Valorile glicemiei obținute la fiecare 4–6 ore, timp de câteva zile vor fi comunicate telefonic medicului sau echipei, diabetologul acesteia ajustând dozele preprandiale de insulină, luând în considerare și numărul și volumul meselor și a gustărilor ingerate de copil. Recomandările referitoare la dieta primelor zile după depistarea diabetului sunt simple și urmăresc înlocuirea stării catabolice datorate insulinopeniei cu cea anabolică, normală. Refacerea greutății corporale anterioară debutului bolii și, în mod specific, a deficitelor hidroelectrolitice este favorizată de respectarea următoarelor sugestii: 1) încurajarea consumului de lichide sărate (apă minerală neîndulcită, ceai, supe, supe de pui) în primele 2–3 zile; 2) evitarea, în această perioadă, a fructelor și a sucurilor dulci, precum și a glucidelor concentrate; 3) asigurarea unei cantități suficiente de alimente consumate la cele trei mese principale, la care se adaugă gustările de după amiază, de seară și uneori din cursul dimineții; 4) realizarea unor mese simple, dar pe gustul copilului (hamburgeri, chifteluțe, pește, unt de cacao, prăjituri fără zahăr, sandviciuri cu carne, lapte, cartofi prăjiți sau prezentați ca chips-uri). În cazul sugarilor ce sunt încă alimentați la sân sau cu lapte de mamă (din biberon) se poate continua astfel până în momentul în care este posibilă diversificarea prin introducerea piureurilor de fructe și de legume proaspete, cu stabilirea în timp a unei bune corelări a regimului cu dozele de insulină, astfel încât excursiile glicemice postprandiale să fie cât mai mici.

În SUA este recomandată fracționarea alimentației copiilor foarte mici în trei mese principale și trei gustări (mic dejun ora 7–8 a.m., gustare 9,30–10 a.m., prânz ora 12, gustare 2,30–3 p.m., cină 5–6 p.m., gustare 8–9 p.m.). În România se obișnuiesc trei mese și 2–3 gustări, cu un prânz ceva mai consistent și mai întârziat și o cină puțin mai redusă cantitativ.

În ceea ce privește cortegiul problemelor psihologice induse de apariția DID, acesta este expus pe larg în capitolul respectiv. În orice caz, părinții și ceilalți membri ai familiei trebuie asigurați încă de la început că diabetul poate fi tratat, iar copilul lor va avea o viață asemănătoare cu a celorlalți, cu condiția asigurării unei colaborări depline între ei toți și echipa medicală multidisciplinară. Vor fi favorizate întâlniri cu alți copii care vin la consultație în aceeași perioadă și cu părinții acestora. În primele zile după diagnostic nu se va începe

Scanned with OKEN Scanner

o educație aprofundată, ci se va răspunde pe scurt la inevitabilele întrebări legate de etiologia DID. Adesea, părinții se simt culpabili de a fi „cauzat" diabetul copilului lor, imaginează „mituri" despre transmiterea ereditară, despre ingestia exagerată de dulciuri care ar fi putut provoca boala sau despre evenimente stresante din viața de familie cu un eventual rol favorizant. În aceste situații trebuie accentuat faptul că DID nu este rezultatul consumului în exces sau, din contră, a lipsei consumului unui anumit aliment, că deși în general se recunoaște o componentă familială (moștenită) în etiologia sa, nu este obligatoriu ca un alt membru al familiei respective să aibă aceeași boală, că nimeni nu cunoaște cu certitudine motivul pentru care unii se îmbolnăvesc iar alții nu, și că tratamentul DID se face numai cu *insulină,* ce trebuie administrată de trei-patru ori pe zi și *la care nu se poate renunța niciodată.*

Fiecare familie încearcă, fără îndoială, sentimente de durere, de teamă și negare, însă exprimarea acestora poate fi extrem de variată; împărtășirea lor membrilor echipei de îngrijire a diabetului poate fi foarte utilă. Adeseori, părinții încearcă să învețe prea multe într-un răstimp prea scurt; în această situație rolul educatorului ca sprijin în oferirea informațiilor și a depășirii întregii perioade extrem de grea ce a început este foarte important.

Introducerea conceptului ideal al echipei multidisciplinare, încă din primele zile ce urmează diagnosticului DID, creează condițiile necesare preluării responsabilității specifice de către fiecare membru al acesteia, precum și pe acelea ale stabilirii unor legături profesionale eficiente între părinți, pe de o parte și medic, asistentă dieteticiană și psiholog, pe de altă parte, asigurându-se în acest fel tratamentul optim al diabetului la copilul mic.

În concluzie, eforturile de a realiza educația copilului mic (sub 5 ani) cu DID trebuie orientate în direcția acceptării de către acesta a testării frecvente a glicemiei, precum și a realizării unui contact apropiat cu echipa medicală multidisciplinară care se va ocupa cu predilecție de problemele psihosociale și medicale ale celor bolnavi.

Se va acorda o mare atenție și prevenirii, recunoașterii și tratării rapide și corecte a hipoglicemiilor, întrucât acestea reprezintă principalul factor limitant al ameliorării controlului glicemic. Părinții sunt adresanții principali ai tuturor acestor măsuri până când copilul va deveni capabil să înțeleagă noțiunile necesare. Accentuarea importanței unei atitudini pozitive față de boală, renunțarea la rigiditate și adoptarea unui comportament flexibil (dar în limitele bunului simț) vor crea copilului cu DID condițiile necesare unei vieți ferite de spectrul amenințător al hipoglicemiei severe, al tulburărilor de creștere și al complicațiilor cronice, până în momentul când un tratament mai bun va deveni disponibil. Dacă resursele financiare nu permit realizarea unei terapii optime, eforturile trebuie îndreptate spre a-i convinge pe cei răspunzători de îngrijirea sănătății, că prețul plătit în viitor atât la nivel individual, cât și social va fi, în cazul DID, mult mai mare decât investițiile de scurtă durată în direcția ameliorării tratamentului și a monitorizării acestor bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BOJESTIG, M., ARNGVIST, H. J., HERMANSSON, G. et al., *Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus,* N. Engl. J. Med. 1994; 330: 15–18.
2. BRINKS, S., *Natural history and associated problems of IDDM in children less than 5 years old.* Pediatric and Adolescent Endocrinology Basel: S. Karger (ed) A. G., 1985.
3. BRINK, S. J., *Preschool-age diabetes: the under 5-years old.* In: S. J., Brink (ed). Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus. Chicago: Year Book Medical Publisher, 1987; 3–31.
4. BRINK, S. J., *Presentation and Ketoacidosis.* In: Kelnar, C.J.H., *Childhood and Adolescent Diabetes,* Chapman&Hall Medical, London, 1995, 213–240.
5. DCCT Research Group. *Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial,* Journal of Pediatrics, 1994; 125; 177–188.
6. GERSTEIN, H. C., SIMPSON, J. R., ATKINSON, S. et al., *Feasibillity and acceptability of a proposed infant feeding intervention trial for the prevention of type 1 diabetes,* Diabetes Care, 1995, 18; 940–942.
7. GOLDEN, M. P., RUSSELL, B. P., INGERSOLL, G. M. et al., *Management of diabetes mellitus in children younger than 5 years of age,* American Journal of Diseases of Children, 1985, 139; 448–452.
8. JACKSON, R. J., GUTHRIE, R. A., *The physiologic management of diabetes in children,* New-York, Elsevier Sci. Publ. Comp. (ed.).
9. KELNAR, C. J. H. D., *Childhood and Adolescent Diabetes,* Chapman&Hall Medical London, 1995.
10. LUDVIGSSON, J., *C-peptide in juvenile diabetics beyond the postinitial remission phase,* Acta Paediatrica Scandinavica, 1977, 66; 177.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

DIABETUL ZAHARAT AL ADOLESCENTULUI

John M. Court

I. INTRODUCERE

La vârsta adolescenței, diabetul zaharat este aproape întotdeauna insulinodependent (DID). Frecvența sa variază extrem de mult în diferitele regiuni geografice ale lumii, dar, în general, se remarcă o creștere a incidenței la începutul pubertății.

Boala debutează de obicei cu simptomele acute clasice: scădere ponderată, polidipsie și poliurie. Adolescenții neglijează adesea apariția acestor semne precoce, astfel încât cetoacidoza se poate instala rapid (în câteva ore, chiar, favorizată uneori de concomitența unei afecțiuni intercurente). Ea reprezintă o urgență medicală și se tratează obligatoriu într-o clinică de specialitate.

DID creează probleme specifice la vârsta adolescenților. Deși este o afecțiune cronică, putând amenința, în anumite momente, chiar viața pacientului, tratată corect poate oferi o existență, în cea mai mare perioadă, lipsită de simptome. Prevenirea complicațiilor de scurtă și lungă durată se bazează pe instituirea și menținerea unui regim terapeutic pretențios și strict. Pentru mulți adolescenți complianța totală la un asemenea tratament intră în conflict cu procesul de dezvoltare caracteristic vârstei și creează dificultăți în realizarea socio-profesională a tinerilor bolnavi, comparativ cu aceea a semenilor lor nediabetici.

Astăzi este stabilit că adolescentului nu îi mai este suficient un „plan de îngrijire" care să-i ofere o „stare de bine" și o viață „normală", *ci îi este necesar un control glicemic foarte strict* pentru reducerea riscului complicațiilor microvasculare care adesea debutează în perioada amintită și devin „patente" în decadele a doua și a treia de viață. Realizarea acestui obiectiv presupune

Scanned with OKEN Scanner

administrarea de injecţii multiple de insulină (până la patru pe zi) şi determinarea de 2–4 ori (în fiecare zi) a valorilor glicemiei.

Adolescentul va fi instruit să-şi ajusteze singur dozele de insulină şi cantitatea de alimente ingerată, în funcţie de activităţile cotidiene şi de eventualele afecţiuni intercurente.

Medicul trebuie să ţină seama şi de anxietatea părinţilor în ceea ce priveşte consecinţele acute şi cronice ale DID, pe care ei le consideră datorate autoneglijării bolii de către propriul copil. El este obligat,de asemenea, să menţină un echilibru între sfaturile, adesea frustrante, adresate tânărului pacient şi sprijinul pe care trebuie să i-l acorde pentru a le respecta.

II. ECHILIBRUL METABOLIC INIŢIAL ŞI EDUCAŢIA

Majoritatea studiilor au demonstrat că aceasta se realizează cel mai bine prin colaborarea unui mic număr de persoane, incluzând specialistul diabetolog, asistenta educatoare şi dieteticiana. O echipă prea „largă" poate să devină ineficientă: un astfel de studiu a constatat că gradul de complianţă al adolescentului diabetic la tratamentul propus variază invers proporţional cu numărul persoanelor implicate în îngrijirea bolii, cu care a venit în contact. Rolul unui medic în care tânărul are încredere este considerat extrem de important.

Deşi cea mai mare parte a responsabilităţii terapiei revine pacientului, ambii părinţi trebuie implicaţi din plin, ei fiind cel dintâi sprijin de care acesta va avea nevoie în orice situaţie dificilă. Nu toţi adolescenţii sunt pregătiţi pentru a-şi asuma această răspundere, numeroase date sugerând că încrederea exagerată în „auto-îngrijire", mai ales atunci când ea este „impusă" unui copil insuficient pregătit psihologic, poate conduce la lipsă de complianţă. Un studiu englez consideră că preocuparea exclusivă pentru un control glicemic cât mai bun poate favoriza instalarea unui sindrom depresiv la această vârstă.

III. PLANURILE DE ACŢIUNE

Adolescenţii şi familiile lor trebuie să-şi însuşească un plan de acţiune destinat prevenirii şi corectării unor complicaţii acute, cum sunt hipoglicemia severă sau cetoacidoză incipientă. Părinţii sau orice persoană care trăieşte alături de un tânăr cu DID trebuie să ştie cum se combate hipoglicemia şi să aibă la îndemână glucagon.

De asemenea, este extrem de necesară cunoaşterea atitudinii în cazul asocierii vărsăturilor sau în prezenţa hiperglicemiei şi a cetonuriei. Aspectele „cheie" ale unui asemenea plan de acţiune sunt monitorizarea frecventă a

Scanned with OKEN Scanner

glicemiilor, suplimentarea injecțiilor de insulină rapidă și prevenirea deshidratării.

Familia va fi informată pe cine trebuie să contacteze în cazurile de urgență; în unele țări este preferat medicul de medicină generală, în altele (cazul României) specialistul pediatru sau diabetolog.

IV. CONTROLUL GLICEMIC ȘI COMPLICAȚIILE

Studiul D.C.C.T. (SUA) și numeroase altele (europene) au demonstrat cu certitudine existența unei relații clare între echilibrul glicemic și apariția complicațiilor. Multe date sugerează că semnele microangiopatiei diabetice pot să survină încă din adolescență.

Detectarea, cu mult timp înaintea apariției primelor simptome clinice, este esențială pentru un tratament eficient, care vizează prevenirea progresiunii sau chiar reversibilitatea procesului microangiopat. De aceea, întocmirea unui plan de screening al acestor complicații în cursul adolescenței este o sarcină importantă a specialistului diabetolog.

În plus, toți cei ce se preocupă de îngrijirea pacientului trebuie să încurajeze renunțarea la anumite obiceiuri ce pot accelera apariția complicațiilor, ca de pildă fumatul, sedentarismul sau supraalimentația. Valorile tensiunii arteriale vor fi măsurate regulat, îndeosebi dacă există un istoric familial de hipertensiune. Parametrii lipidici vor fi estimați anual.

Adolescența este o etapă critică în istoria naturală a diabetului. Controlul glicemic este, de obicei, mult mai dificil de realizat, datorită numeroaselor activități fizice și sociale în care este antrenat tânărul, a creșterii rapide, a labilității emoționale și a barierelor psihologice în acceptarea strictă a recomandărilor medicului. Starea generală a sănătății și senzația de bine sunt, din nefericire, indicatori nesatisfăcători ai controlului glicemic, deși ei sunt considerați ca atare de către adolescent. Medicul diabetolog nu trebuie să facă aceeași greșeală.

IV. ROLUL MEDICULUI DE MEDICINĂ GENERALĂ

Atribuțiile acestuia sunt deosebit de importante și constau în: tratamentul urgențelor apărute la pacientul cu DID, a afecțiunilor intercurente concomitente, promovarea unui mod de viață sănătos și asigurarea sprijinului medical și psihologic din partea familiei adolescentului bolnav. În unele cazuri, medicul generalist se dovedește extrem de util în a-l ajuta pe tânărul cu DID să colaboreze efectiv la propriul său tratament.

Scanned with OKEN Scanner

1. Afecțiunile intercurente

Sunt cele care, la această vârstă, îngreunează menținerea echilibrului glicemic. La debutul bolii, valorile glicemiei pot să scadă, întrucât adolescentul inapetent își diminuează aportul caloric. Ulterior, de obicei, apare hiperglicemia datorită hipersecreției hormonilor „de stres" și lipsei activității fizice, ce conduc la o relativă insulinorezistență. Pacientul neinstruit va avea tendința de a-și reduce dozele de insulină sau chiar de a omite administrarea acesteia considerând că scăderea ingestiei alimentare favorizează apariția hipoglicemiilor severe. De fapt, în fazele inițiale ale bolii intercurente, dacă valorile glicemiei sunt mici poate fi mai prudentă diminuarea cantității de insulină.

Totuși, omiterea injectării hormonului nu este recomandabilă în nici o situație. De obicei, în perioada de stare vor fi necesare doze mai mici, cu reducerea lor ulterioară, după normalizarea glicemiilor.

Prezența diabetului nu trebuie să influențeze decizia medicului generalist cu privire la tratamentul necesar afecțiunii intercurente survenite. În măsura în care echilibrul glicemic este menținut în limitele normale, evoluția bolii nu va fi diferită de cea a unui subiect nediabetic.

2. Promovarea stării de sănătate

Medicul de medicină generală trebuie să folosească fiecare prilej pentru a-l sfătui pe tânărul diabetic să adopte un mod de viață cât mai sănătos. Fumatul, sedentarismul și obezitatea sunt fiecare în parte factori de risc suplimentari ai complicațiilor cronice degenerative. Este posibil ca, la această vârstă, sfaturile medicului generalist să își găsească un ecou mult mai profund la adolescentul cu DID decât cele ale părinților, profesorilor sau ale altor specialiști cu care comunicarea sa este mai dificilă.

inv. 145598

V. TRATAMENTUL URGENȚELOR

1. Hipoglicemia

Studiul DCCT a arătat că obținerea controlului glicemic excelent se asociază cu creșterea importantă a riscului hipoglicemiei severe. DCCT-ul a cuprins îndeosebi adulți tineri, dar concluziile sale sunt valabile și în cazul adolescenților. Hipoglicemia severă survine, de obicei, în timpul somnului, dar este posibilă și în alte momente ale zilei, cu sau fără semne de alarmă; ultima posibilitate îl determină pe pacient să nu ingere glucide cu absorbție rapidă, ceea ce favorizează afectarea mai serioasă a sistemului nervos central (în cazul comelor frecvente).

Toate familiile trebuie să posede glucagon și să știe să îl utilizeze la domiciliu. Dacă, în ciuda administrării sale corecte, coma se instalează (sau

Scanned with OKEN Scanner

persistă), este obligatorie administrarea intravenoasă de glucoză hipertonă. Este necesar ca medicul de medicină generală să aibă la dispoziție atât glucoză cât și glucagon.

2. Cetoacidoza incipientă

Dacă măsurile necesare corectării precoce a hiperglicemiei cu cetonurie ar fi adoptate în timp util, numărul de internări de urgență pentru cetoacidoză severă ar scădea semnificativ. În cazul unui pacient ce prezintă o stare generală alterată și hiperglicemie este necesară determinarea cetonuriei. Prezența acesteia impune creșterea dozei și a numărului de injecții de insulină cu acțiune rapidă. Adesea este necesară administrarea unui supliment de 10% din doza zilnică uzuală, din două în două ore, până când hiperglicemia și cetonuria sunt stăpânite. Prevenirea deshidratării este esențială și se realizează prin încurajarea consumului de lichide; dacă însă vărsăturile persistă, corecția devine o urgență medicală.

Bibliografia la autor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

ALIMENTAȚIA COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI CU DIABET ZAHARAT INSULINODEPENDENT

Ioan Popa și Iulian Velea

I. INTRODUCERE

Debutul unui diabet zaharat la vârsta copilăriei reprezintă un moment dramatic, un veritabil șoc, atât pentru familie, cât și pentru copil, obligându-i să intre într-o lume nouă, necunoscută, ce le va influența în continuare întreaga viață.

Azi este unanim acceptat că diabetul insulinodependent (DID) nu înseamnă numai injecții de insulină zi de zi, ci și un anumit tip de alimentație, exerciții fizice și educație medicală specifică. Din păcate, dieta este de multe ori neglijată, atât de către familie, cât și de către medic, el limitându-se adesea la consemnarea, cu ocazia controalelor periodice, numai a dozelor de insulină și a rezultatelor autocontrolului.

În prezent s-a ajuns la un consens privind alimentația copilului și adolescentului cu DID; aceasta trebuie să fie asemănătoare cu cea a copiilor nediabetici, adăugându-se, în plus, o deosebită atenție planificării meselor (*meal planning*) și cantității de glucide necesară la fiecare masă, în funcție de tipul insulinelor injectate și de schema de tratament adoptată în fiecare caz în parte.

II. ALIMENTAȚIA COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI NEDIABETIC

1. Principii generale de alimentație

La copil și adolescent alimentația are o importanță capitală pentru creșterea și dezvoltarea normală (10). Cantitatea și calitatea alimentelor depind de vârstă și sex, de rata de creștere și de activitatea fizică etc. Pediatrul trebuie să urmărească, prin verificarea indicilor somatometrici, ritmul de creștere și de dezvoltare, pentru a stabili dacă alimentația este corespunzătoare din toate punctele de vedere.

a. *Evaluarea necesarului energetic* la copil depinde, pentru fiecare grupă de vârstă, de talia și greutatea acestuia (tabelul I).

Proporția caloriilor furnizate de principalii factori nutritivi variază în limite relativ mici (tabelul II), deși cantitatea de alimente trebuie adaptată, firesc, în funcție de vârstă și sex (tabelul III).

Tabelul I

Necesarul energetic raportat la vârstă, greutate și înălțime (medie) (10)

Vârstă (ani)	Greutate medie (kg)	Înălțime medie (cm)	Nevoi energetice (kcal/zi)	
			Medie	Limite
1– 3	13	90	1 300	900–1 800
4– 6	20	112	1 700	1 300–2 300
7–10	28	132	2 400	1 650–3 300
11–14B	45	157	2 700	2 000–3 700
11–14F	46	157	2 200	1 500–3 000
15–18B	66	176	2 800	2 100–3 900
15–18F	55	163	2 100	2 100–3 000

Tabelul II

Proporția caloriilor furnizate de factorii nutritivi în funcție de vârstă

Vârstă (ani)	Nevoi energetice (kcal/zi)	% caloric din fiecare principiu nutritiv		
		Glucide	Proteine	Lipide
1–3	1 300	53–55	13–15	30–33
4–6	1 700	54–55	13–14	30–33
6–14	2 400–2 700	55	13	32
15–18B	2 800	55–56	13	31–32
15–18F	2 100	55–56	13	31–32

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Raţia zilnică medie de produse alimentare în funcţie de vârstă (g)

Produs / Vârstă (ani)	Carne	Lapte	Brânză	Ouă	Unt	Ulei	Pâine	Derivate de cereale	Legume uscate	Cartofi	Alte legume	Fructe	Zahăr şi produse zaharoase
1– 3	60	600	20	25	15	10	70	40	5	100	120	150	30
4– 6	80	600	25	30	20	15	130	50	5	130	200	200	40
7–12	130	500	30	50	30	20	225	50	10	200	300	250	55
13–19B	225	500	50	50	30	25	450	60	20	300	450	350	70
13–19F	220	500	30	50	25	20	300	50	15	300	315	300	60

b. *Glucidele* reprezintă principala sursă de energie, rapid utilizabilă, la sugar aportul fiind de 12–14 g/kg corp/zi, iar la copilul mai mare 50–55% din necesarul caloric zilnic. Dintre acestea este bine ca 75% să fie reprezentate de zaharurile naturale complexe şi numai 25% de glucidele rafinate.

c. *Proteinele* alimentare necesare copilului sunt prezentate în tabelul IV.

O problemă importantă referitoare la aportul de proteine este valoarea lor biologică şi compoziţia în aminoacizi. În acest sens, la copil se recomandă ca 70–75% să fie proteine animale şi 25–30% vegetale. Nutriţioniştii subliniază că este necesar ca cel puţin o dată pe săptămână să se înlocuiască carnea de vită şi porc cu cea de pasăre sau peşte, deoarece la aceeaşi valoare nutritivă cele din urmă au un conţinut mai scăzut în colesterol (tabelul V).

Tabelul IV

Necesarul proteic al copilului

Vârsta (ani)	Greutatea (kg)	Înălţimea (cm)	Aport proteine		
			g/zi	g/kg/zi	g/kcal
1– 3	13	90	23	1,7	1,7
4– 6	20	112	30	1,5	1,7
7–10	28	132	34	1,2	1,5
11–14	45	157	45	1	1,7
15–18B	66	176	56	0,9	2
15–18F	63	163	46	0,9	2

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V

Conținutul în colesterol al alimentelor (10)

Alimentul (100 g)	Colesterol (mg)
Creier	2 200–2 400
Gălbenuș de ou	1 400 (230 mg/gălbenuș)
Unt	250
Brânzeturi grase	150–200
Carne vită, porc	100–120
Carne pasăre, pește	60–90
Lapte integral	10
Lapte degresat	3

d. *Lipidele* alimentare trebuie să reprezinte 30–33% din aportul caloric (1/4–1/3 de origine animală).

Necesarul de acizi grași esențiali, ca acid linoleic și acid alfa linolenic, este de 1–3% din totalul aportului caloric zilnic.

O alimentație dezechilibrată, săracă în proteine (ce conduce la deficit de apolipoproteine) sau cu lipide în exces (putând antrena hiperlipidemie), induce un deficit de acizi grași esențiali care favorizează hipercolesterolemia.

Datorită faptului că hipercolesterolemia se poate asocia cu ateroscleroza și boala coronariană, se recomandă scăderea ingestiei de colesterol după vârsta de 12 (24) luni (10).

2. Alimentația copilului antepreșcolar (1–3 ani)

Această perioadă realizează un salt calitativ în dezvoltarea copilului, în comparație cu primul an de viață. În cursul său are loc o încetinire a creșterii, ceea ce antrenează scăderea aportului caloric/kg corp. Acum apar preferințele alimentare, ce vor fi permise, având totuși grijă de a se asigura o alimentație echilibrată.

Glucidele vor fi asigurate din fructe, legume, paste făinoase, biscuiți. Legumele cele mai indicate sunt: cartofii, morcovii, spanacul, dovleceii, conopida, sfecla, roșiile, preparate prin fierbere (pireuri, soteuri) sau sub formă de sucuri. După vârsta de 2 ani se permit salate de legume rase mărunt, cu ulei și suc de lămâie. Zahărul și dulciurile concentrate se vor administra în completarea prânzurilor sub formă de prăjituri, făinoase cu lapte, creme.

Carnea se indică de 3–4 ori/săptămână, alternând cu gălbenușul de ou (fiert tare) și cu brânză dulce de vaci. După vârsta de 2 ani, o cantitate zilnică de 30–45 g carne (pasăre, vită, pește slab, ficat), inițial tocată, apoi tăiată în bucățele mici, este suficientă. Proteinele vegetale se vor asigura din pâine, din alte derivate de cereale și din legume. Leguminoasele uscate (mazăre, linte, fasole) sunt permise numai după vârsta de 2 ani și doar sub formă de supe sau pireuri.

Scanned with OKEN Scanner

Grăsimile animale vor fi reprezentate de gălbenuș de ou, unt, smântână, frișcă, iar cele vegetale de ulei (floarea-soarelui, porumb, semințe de dovleac).

La această vârstă este foarte important ca orele de masă să fie respectate cu strictețe pentru formarea reflexelor secretorii digestive.

Alimentația va fi repartizată în 5 mese/zi: 20% din necesarul caloric dimineața, 40% la prânz, 20% seara și două gustări de 10% (la mijlocul dimineții și după-amiezei).

3. **Alimentația copilului preșcolar (4–6 ani)**

Acum creșterea în lungime este mai rapidă decât creșterea în greutate. Copilul poate fi „capricios", preferând unele alimente pentru perioade mai lungi de timp, pentru ca apoi să renunțe brusc la ele în favoarea altora, comportament ce, necontrolat, poate genera carențe nutriționale.

Alimentația este mixtă, compusă din alimente de origine animală și vegetală din care nu trebuie să lipsească legumele, zarzavaturile, fructele (ce se pot administra și crude).

La fel ca și copilul mic, preșcolarul primește 3 mese principale și una, două gustări. În fond, după vârsta de 3 ani, se trece la o alimentație asemănătoare cu cea a adultului.

4. **Alimentația copilului școlar (7–12 ani)**

La această vârstă copilul traversează cea mai „liniștită" perioadă, un procent mai mic din aport fiind destinat creșterii. Pentru ca alimentația să fie considerată de bună calitate, ea trebuie să asigure creșterea, iar alimentele de bază (carnea, lactatele, pâinea, cartofii, legumele, fructele) sunt necesare în cantități optime (tabelul III).

Copilul devine însă din ce în ce mai independent în stilul de a mânca, motiv pentru care alimentele, pregătite cât mai variat, apetisant și moderat condimentate, vor fi indicate în aceleași 3 mese principale și 1–2 gustări.

5. **Alimentația adolescentului**

Fără a avea limite exacte, adolescența se caracterizează prin accelerarea creșterii staturo-ponderale, a activității fizice la băieți și instalarea ciclului menstrual la fete. În aceste condiții de „stres" hormonal, nevoile nutriționale sunt mai mari decât în orice altă perioadă a vieții, încât o alimentație inadecvată, atât din punct de vedere cantitativ cât și calitativ, poate determina întârzierea în dezvoltarea și maturarea sexuală, precum și instalarea obezității.

Efortul școlar susținut, activitatea sportivă și pubertatea în sine necesită un aport suplimentar de glucide rapid absorbabile, săruri minerale și vitamine, cu precizarea că acesta trebuie totuși „controlat" pentru a evita instalarea excesului ponderal, cu atât mai mult cu cât vârsta predispune la nonconformism alimentar, cu mese neregulate.

Scanned with OKEN Scanner

III. ALIMENTAȚIA COPILULUI ȘI ADOLESCENTULUI DIABETIC

Alimentația adecvată constituie, alături de insulinoterapie și exercițiile fizice, unul dintre cele trei elemente de bază ale terapiei DID, iar realizarea sa ridică o serie de probleme atât pentru medic cât și pentru copil și familia acestuia. Pe de o parte, medicul trebuie să cunoască în detaliu problema, să aibă experiență practică, să descifreze obiceiurile alimentare ale familiei, să înlăture eventualele greșeli și să insufle copilului respectarea dietei, așa cum respectă insulinoterapia. De cealaltă parte, copilul și familia trebuie să fie ajutați a înțelege obiectivele alimentației, modul de alcătuire a meniurilor, planificarea meselor etc.

1. **Obiectivele** (6, 9, 12) sunt:

– obținerea echilibrului glicemic (*cu evitarea atât a hiperglicemiei cât și a hipoglicemiei*) și a unui spectru metabolic general (lipidic în special) normal;
– asigurarea unui ritm normal de creștere și dezvoltare, precum și menținerea unei greutăți corporale ideale;
– favorizarea unei bune integrări socio-profesionale;
– creșterea sentimentului unui grad de independență cât mai mare.

2. **Principii generale** (4, 5, 9, 12):

– alimentația copilului diabetic este asemănătoare cu cea a omologului său nediabetic, pentru a se asigura o creștere și o maturare sexuală normală;
– cantitatea de glucide (pentru masa de la aceeași oră) trebuie să fie constantă de la o zi la alta (excepție făcând, oarecum, pacienții sub infuzie continuă de insulină);
– planificarea meselor și a gustărilor („meal planning") în corelație cu schema de insulinoterapie practicată, pentru a preveni variațiile mari ale glicemiei (hipo-, hiperglicemia);
– individualizarea dietei fiecărui copil în parte (6) în raport cu vârsta, sexul și activitatea fizică;
– satisfacerea apetitului și a gusturilor copilului (variație gastrotehnică);
– proporția optimă a principiilor nutritivi (tabelul II), conținut crescut de fibre alimentare și atitudine prudentă față de zahăr, permis numai uneori, sub formă de dulciuri în cantități mici și la finele prânzurilor mixte.

Deși la prima vedere par greu de realizat, aceste principii sunt proprii unei alimentații raționale și pot fi realizate printr-o educație permanentă a copilului și a familiei acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

3. Compoziţia dietei

a) *Necesarul energetic*

Pentru a se obţine o creştere şi dezvoltare normală a copiilor şi adolescenţior diabetici este indicat un aport energetic similar cu cel al nediabeticilor.

Odată stabilit diagnosticul de DID, necesarul energetic zilnic se stabileşte în funcţie de vârstă, folosind standardele pentru copiii nediabetici (vezi tabelele I şi II) sau unele formule simple (10):

– kcalorii/zi = 1 000 + (V×100), unde V este vârsta în ani.
– kcalorii/kg corp/zi = 90– (3×V)
– kcalorii/zi = 1–10 kg:100 kcal/kg corp
10–20 kg:1 000 + 50 kcal/kg corp
20–70 kg:1 500 + 20 kcal/kg corp.

Necesarul energetic variază şi în funcţie de sex, dar numai după perioada pubertară (9, 10) (tabelul I).

Aprecierea aportului caloric nu trebuie să fie rigidă, ci să ţină cont, între altele, de temperamentul fiecărui copil în parte (unii copii sunt mai sedentari şi pot deveni supraponderali, iar alţii sunt mai activi şi deci necesită o suplimentare energetică în raport cu efortul estimat).

Precizăm că obţinerea controlului glicemic dorit şi menţinerea sa în timp nu trebuie realizate numai pe seama scăderii aportului caloric şi glucidic, ci şi prin eventuala reducere a dozelor de insulină şi prin repartiţia corectă a glucidelor pe mese.

Echipa medicală are menirea să convingă atât părinţii cât şi copilul că dieta nu este o „dogmă", ci este flexibilă şi se poate modifica o dată cu creşterea sau cu scăderea de moment a nevoilor energetice, cu schimbarea gusturilor, cu apariţia unor situaţii ce scad apetitul (boli intercurente), dar acestea numai în condiţiile adaptării dozelor de insulină.

„Liberalizarea" completă a aportului energetic în funcţie de apetit este totuşi riscantă pentru că poate duce la imposibilitatea realizării echilibrului glicemic. O speranţă mai mare de libertate în alimentaţie par să ofere analogii de insulină, dar până atunci, (şi probabil şi după aceea), alimentaţia copilului şi adolescentului cu DID trebuie să fie constantă ca orar, cantitate şi calitate, cu diversificare gastrotehnică de la o zi la alta, să limiteze foarte mult alimentele cu concentraţie a glucidelor mai mare de 60% şi să fie fracţionată în 6 mese pe zi, cel puţin, cu respectarea proporţiei între glucide, proteine şi lipide la fiecare masă.

b) *Glucidele*

Ţinând cont de recomandările privind alimentaţia raţională a copilului nediabetic (tabelul II), în prezent se recomandă ca, în aceea a copilului diabetic, glucidele să reprezinte 50–55% din aportul caloric zilnic, din care 90% trebuie să fie polizaharide, iar restul de 10% monozaharide.

Dar, mulţi copii întâmpină dificultăţi în a ajunge la un procent de glucide de cel puţin 50% din aportul caloric zilnic; în nici un caz pentru a obţine un control glicemic satisfăcător, acestea nu trebuie să reprezinte mai puţin de 45% din necesarul caloric (ceea ce implică totuşi o creştere exagerată compensatorie de lipide şi proteine).

Scanned with OKEN Scanner

Recomandările privind creşterea raţiei glucidelor până la 50–55% din ingesta au determinat numeroase grupuri de cercetători să examineze efectul lor asupra valorilor glicemiei. Pentru a compara răspunsul glicemic postprandial indus de alimente se utilizează „indexul glicemic" propus de Jenkins şi colab. (1) (tabelul VI).

Tabelul VI

Indexul glicemic al alimentelor după Bantle (citat de 9)

Grupa de aliment	Alimentul	Indexul glicemic (%)
Pâine	Pâinea albă	100
	Pâine integrală	99
	Pâine de secară	58
Cereale	Orez alb	83
	Paste făinoase	66
Vegetale	Cartofi uscaţi	116
	Cartofi noi fierţi	81
	Cartofi prăjiţi	135
Leguminoase	Fasole boabe	60
	Mazăre verde	56
	Mazăre congelată	74
	Linte verde	43
Fructe	Mere	53
	Banane	79
	Grapefruit	36
	Struguri	62
	Portocale	66
	Pere	47
Zaharuri	Glucoză	138
	Zahăr	86
	Fructoză	30
Lactate	Lapte ecremat	46
	Iaurt	52
	Îngheţată	52

Utilitatea aplicării conceptului de index glicemic este totuşi parţială, în special datorită faptului că fiecare aliment este consumat ca parte a unor mese mixte.

Decenii de-a rândul, oamenii simpli şi chiar şi unii medici din întreaga lume priveau aportul crescut de glucoză şi alte glucide rafinate ca un factor etiologic major în producerea diabetului zaharat. Pornind de la această presupunere, timp de mai mulţi ani, zahărul a fost „proscris" în dieta pacienţilor diabetici. Acest principiu general presupunea că glucidele simple sunt rapid absorbite, conducând astfel la creşterea rapidă a glicemiei, în timp ce glucidele

Scanned with OKEN Scanner

complexe sunt absorbite mai lent şi provoacă în consecinţă creşteri progresive ale glicemiei. Rezultatele numeroaselor studii efectuate în timp au dovedit însă că zaharoza, la diabeticii bine echilibraţi, consumată în cantităţi mici şi la sfârşitul prânzurilor complexe, nu produce o creştere a glicemiei mai importantă decât cantităţi echivalente de glucide provenite din alte alimente (1, 5, 9).

c) *Proteinele*

De obicei, din păcate, proteinelor li se acordă o atenţie mai mică în prescripţia dietetică. În perioada consumului redus de glucide, proteinele au fost catalogate drept alimente „libere", iar copiii au fost încurajaţi să le mănânce „pe săturate", ceea ce a dus la vremea respectivă la depăşirea nivelului proteic recomandat (3).

Copiii cu DID nu au un necesar proteic mai mare, comparativ cu cei nediabetici. Protocoalele standard, în funcţie de vârstă, recomandă pentru o creştere şi dezvoltare normale, cantitatea de 0,9–1,7 g/kg corp/zi, cantitate ce reprezintă 13–15% din totalul energetic zilnic. Astăzi se consideră că alimentaţia hiperprotidică grăbeşte apariţia nefropatiei diabetice, iar reducerea proteinelor alimentare determină scăderea microalbuminuriei.

Indiferent de grupa de vârstă, raportul optim proteine animale: proteine vegetale = 1, un raport de 2:1 fiind considerat excesiv (7). Alimentele bogate în proteine, în special cele de origine animală, au şi un conţinut crescut de grăsimi saturate; în schimb, alimentele ce conţin proteine vegetale au avantajul de a fi asociate cu fibre dietetice şi glucide complexe (3).

d) *Lipidele*

Leziunile vasculare secundare unui control glicemic insuficient sunt agravate de dislipidemia rezultată fie în urma unei insuficiente insulinizări, fie a unui aport excesiv de acizi graşi saturaţi şi colesterol în dietă (7). Pentru aceasta, lipidele nu trebuie să depăşească 30–33% din raţia calorică zilnică; calitativ, acizii graşi saturaţi vor reprezenta 10%, acizii graşi mononesaturaţi 12–14%, acizii graşi polinesaturaţi 6–8%, iar colesterolul mai puţin de 100 mg/ 1 000 cal.

e) *Fibrele alimentare*

Copiii cu DID care consumă multe alimente cu fibre au un control glicemic mai bun decât cei în a căror alimentaţie fibrele sunt reduse (12). Din aceste considerente, încorporarea lor în dietă este avantajoasă, iar leguminoasele şi alimentele din cereale integrale trebuie preferate faţă de cele sărace în fibre.

Consumul de fibre solubile (ovăzul, fasolea, legumele, citricele etc.) pare să fie o măsură eficientă în modularea nivelului glicemic. Se recomandă ca introducerea fibrelor să se facă treptat, crescându-le cu 1 g în fiecare zi, cu accent pe cele solubile, între altele şi pentru a limita flatulenţa şi distensia abdominală.

La copiii mai mari consumul fibrelor alimentare complexe naturale trebuie încurajat faţă de cele rafinate, accentuând asupra fructelor, pâinii integrale, cerealelor din grâu integral pentru micul dejun, fasolei şi legumelor.

Creşterea consumului de fibre la copiii mai mici de 5 ani va fi făcută cu o şi mai mare prudenţă, deoarece aceştia nu pot tolera cantităţi mari (12),

Scanned with OKEN Scanner

creşterea lor exagerată putând induce scăderea necesarului energetic a unor factori nutritivi şi reducerea absorbţiei mineralelor.

f) *Sarea în alimentaţia copilului diabetic*

Deşi nu este clar cum restricţia de sare (de sodiu) poate ajuta la scăderea prevalenţei hipertensiunii la copiii şi adolescenţii cu DID, evitarea excesului său este considerată, oricum, un bun mijloc de igienă nutriţională (3).

Atragerea atenţiei asupra aportului de sare este justificată mai ales datorită tendinţei de a se pune accent pe alimente sărate, în condiţiile restricţiei de glucide.

g) *Edulcorantele,* substanţe chimice folosite în locul zahărului pentru îndulcirea alimentelor, reprezintă o alternativă determinată de necesitatea, uneori imperioasă, a unor diabetici de a-şi satisface senzaţia de dulce.

După puterea calorică, edulcorantele, atât cele naturale cât şi cele sintetice, se clasifică în: necalorigene (zaharina şi ciclamaţii, ambele sintetice) şi calorigene (fructoza, sorbitolul, xylitolul, toate naturale şi aspartamul, sintetic).

Deşi presupusul efect cancerigen al *zaharinei* (maximum 4 mg/kg corp/zi) a fost infirmat, există totuşi reţineri în recomandarea utilizării sale la copii (şi la femeile gravide) (6, 9).

Ciclamaţii se folosesc în doză de maximum 2,5 mg/kg corp/zi.

În ceea ce priveşte *fructoza* (0,5 mg/kg corp/zi), nu se ştie precis dacă are vreun avantaj asupra glucozei în cazul folosirii îndelungate; de altfel, este mai scumpă, are proprietăţi culinare inferioare şi induce glicozurie similară. În plus, s-ar părea că ea favorizează hipertrigliceridemia, iar glicozilarea neenzimatică a proteinelor indusă de fructoză este mai rapidă decât cea produsă de glucoză (9).

Sorbitolul (0,5 g/kg corp/zi) are putere de îndulcire similară cu cea a glucozei; prin supradozare poate induce o diaree osmotică, iar consumul îndelungat ar agrava (cel puţin teoretic) neuropatia diabetică.

Xylitolul, alcool glucidic derivat din xiloză, are o putere de îndulcire similară cu aceea a fructozei; se foloseşte între altele şi la prepararea gumei de mestecat.

Aspartamul (50 mg/zi), dipeptid format din acid aspartic şi fenilalanină, cu o putere de îndulcire de 180–200 de ori mai mare decât zaharoza, este larg utilizat ca îndulcitor, mai ales pentru băuturi şi alimente reci.

În general, adulţii nu depăşesc dozele de îndulcitori recomandate, în timp ce copiii diabetici au această tendinţă. De aceea, şi mai ales datorită volumului mic de date în ceea ce priveşte ingestia edulcorantelor la copii, se indică folosirea unei largi game, cu scopul reducerii efectelor adverse probabile în cazul utilizării exclusive doar a unuia singur.

Astăzi există o multitudine de produse dietetice cu înlocuitori de zahăr (gemuri, iaurturi, sucuri etc.), care, folosite raţional, contribuie la realizarea unei alimentaţii cât mai variate.

Scanned with OKEN Scanner

4. Planificarea meselor („meal planning")

Alcătuirea meniurilor se face în funcție de valoarea calorică admisă, de restricțiile și permisiunile alimentare, de preferințele culinare ale copilului diabetic și de posibilitățile materiale ale familiei acestuia (6).

Planificarea corectă a meselor are importanță atât pentru evitarea hiperglicemiilor cât și a hipoglicemiilor.

Ea implică *stabilirea orarului meselor principale și a gustărilor și a compoziției acestora,* ce depinde de necesarul caloric în funcție de vârstă și sex, de schema de insulinoterapie folosită, de nivelul activității fizice.

Meal planning-ul, prin cele două elemente (relativ) constante (orarul meselor și cantitățile de glucide consumate la fiecare masă), *are ca scop asigurarea unei sincronizări a orelor de masă cu regimul de insulinoterapie folosit,* precum și menținerea aceluiași aport glucidic la o anumită masă din fiecare zi, ceea ce limitează marile fluctuații ale glicemiei.

Evitarea hiperglicemiilor și a hipoglicemiilor, indiferent de schema de insulinoterapie utilizată, se poate realiza numai prin fracționarea alimentației în 3 mese principale și 3 gustări și prin respectarea proporției de principii nutritive și fibre alimentare la fiecare masă.

Deși există diferențe legate de zona geografică, de factorul etnic, de nivelul cultural și religios (6), există un consens în ceea ce privește cantitatea (aproape) identică de glucide (atât cea zilnică cât și cele pentru mesele de la aceeași oră, în fiecare zi), și caracterul regulat al meselor.

Dacă alimentația variază de la o zi la alta, analiza rezultatelor auto-controlului și corelarea lor cu dozele de insulină este mult mai dificilă, dacă nu chiar imposibilă (9).

O problemă ce trebuie amintită este noțiunea de regim „liber", (obișnuit), dictat de împrejurări, de preferințe alimentare personale etc. Deși acesta prezintă avantajul că menajează psihologic pacientul, are marele inconvenient că este lipsit de orice criterii, măcar orientative, de dietă, și încurajează indisciplina pacientului, care nu mai știe până unde să meargă cu „libertatea", ajungând uneori până „în pânzele albe". Așa se face că dintre adepții acestei diete (susținută altă dată de nume ilustre), se recrutează candidații la cele mai severe complicații (5).

Repartiția procentuală, generală cea mai acceptată a aportului caloric și glucidic se presupune a fi: mic dejun = 20%, prânz = 30%, cină = 20% și 3 gustări de 10% (la mijlocul dimineții, după-amiezei și seara înainte de culcare).

Gustările dintre mesele principale sunt esențiale deoarece ele contribuie la reducerea cantității de glucide ingerată la mesele principale și contribuie la prevenirea hipoglicemiilor.

Regimul de insulinoterapie modifică această repartiție. Astfel, în schema cu 2 injecții zilnice (utilizând de regulă amestecuri) se impune scăderea cantității de glucide la micul dejun și creșterea ei la gustarea de la ora 10,00 (Dorchy), uneori ajungându-se până la inversarea importanței celor două. Aceste modificări se datoresc faptului că micul dejun corespunde unei perioade insuficient acoperită de insulină. Tot în această schemă de insulinoterapie am

Scanned with OKEN Scanner

constatat necesitatea reducerii și chiar a excluderii complete a gustării de la ora 16,00, la unii copii, pentru obținerea euglicemiei, fără a perturba creșterea și dezvoltarea normală.

În schema de insulinoterapie cu *3 injecții/zi* (deci cu Actrapid la masa de prânz), este necesară păstrarea gustării de la ora 16,00, oră la care insulina rapidă are acțiune maximă.

La copiii și adolescenții trataţi cu *injecții multiple de insulină* ce au posibilitatea autocontrolului glicemic, alimentația poate fi mai flexibilă, dacă pacienții au fost educați în prealabil cum să-și „manipuleze" tipul și cantitatea de alimente. Această terapie poate crea însă două mari probleme legate de regimul alimentar. Este vorba de hipoglicemii (ce pot fi prevenite prin respectarea intervalului dintre mese și prin consumul întregii raţii de glucide) (6) și de creșterea excesivă în greutate (caz în care se indică scăderea aportului caloric și a dozelor de insulină, urmărindu-se atent în continuare gradul de control metabolic) (6, 9, 11).

5. Ajustarea dietei

a) *Vârsta* este unul dintre factorii ce o impun, astfel încât modificarea dietei trebuie efectuată cel puțin o dată la 6 luni.

O chestiune dificilă o reprezintă alimentația sugarului cu DID. O mamă care dorește să-și alimenteze copilul la sân, trebuie încurajată să o facă și în timpul nopții, micșorând în acest fel riscul hipoglicemiilor.

După vârsta de 3 luni, sugarul va primi aceeași alimentație ca și cea a unuia nediabetic, iar ritmul meselor va fi cât mai regulat, ceea ce va ajuta la menținerea unei glicemii acceptabile (12).

Adolescenții trebuie educați asupra urmăririi greutății lor corporale și asupra posibilității de a preveni creșterea în greutate (11).

b) *Activitatea fizică* (vezi și capitolul „Exercițiul fizic"). Concomitent sau independent de micșorarea cantității de insulină, hipoglicemiile pot fi prevenite prin suplimentarea glucidelor, eficientă însă pentru perioade scurte de timp (60–90 de minute).

În general, se admite că un aport suplimentar de 10–20 g glucide (în funcție de vârstă) este necesar pentru practicarea gimnasticii timp de 45 de minute sau a înotului 30 de minute. Dacă activitatea fizică se prelungește, se consumă aceeași cantitate la fiecare 60 de minute (6). În cazul preșcolarilor și a școlarilor mici, acest aport suplimentar variază între 5–10 g.

În condiții de efort intens (ciclism, fotbal, tenis etc.), o parte din glucide pot fi luate sub forma băuturilor ce conțin zaharoză (6).

6. Principii de gastrotehnie

Cântărirea alimentelor se face obligatoriu înainte de consum, deci după preparare, pentru că aceasta modifică concentrația de glucide (de pildă, cartofii fierți conțin 22 g glucide/100 g, în timp ce cartofii prăjiți ajung la 44 g glucide/100 g).

Scanned with OKEN Scanner

Există însă și câteva excepții. Pâinea, dacă se consumă prăjită se va cântări întotdeauna înainte de prăjire, întrucât prin deshidratare crește concentrația de glucide. Fructele și legumele (cu ≥ 10% glucide) coapte sau fierte se cântăresc de asemenea înainte de tratamentul termic.

Sursele de proteine animale (carne, lapte, brânzeturi, ouă, mezeluri) se prepară prin fierbere, înăbușire, la grătar.

Alimentele de origine vegetală se preferă a fi consumate crude, sub formă de salate (6) pentru a se conserva aportul de vitamine și de fibre.

Prepararea sosurilor se va face fără făină. Pentru îngroșare se folosesc legumele trecute prin sită. În cazul în care este necesară făina, aceasta se va lua obligatoriu în calculul glucidelor (6).

7. Educația dietetică

Pentru realizarea unei alimentații corecte este necesară educația copilului și a familiei acestuia în scopul acumulării cunoștiințelor dietetice utile și aderării la indicațiile medicale.

Cursurile și sfaturile despre alimentația din DID trebuie începute cât mai precoce posibil după stabilirea diagnosticului și adaptate nivelului de înțelegere a copilului și părinților.

Educația continuă și susținută urmărește, în final, obținerea unor modificări pe termen lung în aportul alimentar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ARKY ROLAND, A., *Diet and diabetes,* In: Albertti, K. G. M. M. and Krall, L. P., *The Diabetes Annual/2,* Elsevier Sci, Publ., 1986; 49–68.
2. BOCTOR, D., JENKINS, D. J. A., *Trends in dietary management of diabetes mellitus: an update,* In: Alberti, K. G. M. M. and Krall, L. P., *The Diabetes Annual/6,* Elsevier Sci. Publ., B. V., 1991; 105–136.
3. BRANCHLEY, S., GOVINDJI, A., *Dietary management of children with diabetes,* In: Kelnar, J. H., *Childhood and Adolescent Diabetes,* Chapman Hall Medical, London, 1994; 271–283.
4. CLOSE, E. J., WILES, P. G., LOCKTON J. A. et al., *The degree of day-to-day variation in food intake in diabetic patients.* Diabetic Medicine, 1993; 10, 514–520.
5. MANN, J. I., *Diet and diabetes: some agreement but controversies continue,* In: Alberti, K. G. M. M. and Krall, L. P. *The Diabetes Annual/3,* Elsevier Sci. Publ. 1987; 55–71.
6. MOGOȘ, T. V., *Ghid terapeutic în bolile de nutriție și metabolism,* Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1994; 32–50.
7. PINELLI, L., *Nutrition issues of insulin dependent diabetes mellitus in children and adolescence,* In: Laron, Z., Pinelli, L., *Theoretical and*

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

TRATAMENTUL INSULINIC

Larry Deeb, Carmen Patap

I. INTRODUCERE

Tratamentul insulinic în diabetul zaharat insulinodependent (DID) își va celebra în curând cea de-a 75-a aniversare și, deși acest hormon salvator de vieți omenești nu este încă disponibil pentru toți copiii, el reprezintă unica speranță pentru milioane de pacienți diabetici din întreaga lume.

De-a lungul anilor obiectivele insulinoterapiei s-au modificat substanțial, astăzi ea urmărind nu doar asigurarea supraviețuirii, ci realizarea unui mod de trai capabil să permită copiilor cu DID aceleași șanse de independență ca și acelea ale semenilor lor sănătoși. Capitolul de față se referă la tratamentul insulinic efectuat în strânsă legătură cu familia copilului bolnav și cu dorința și capacitatea acesteia de a monitoriza și a influența valorile glicemiei.

II. TIPURI DE INSULINĂ DISPONIBILE

1. Concentrația preparatelor de insulină

La ora actuală, insulina se găsește în concentrații foarte diferite (40, 80, 100 și în unele țări chiar de 20 u/ml). Strategia curentă a OMS și IDF recomandă standardizarea sa la 100 u/ml. În cazul utilizării altor concentrații, trebuie acordată o atenție deosebită „potrivirii" insulinei la seringa folosită (în sensul că ambele trebuie să furnizeze același număr de unități/ml) pentru a se evita erorile de dozare. Majoritatea tipurilor de insulină ca și a seringilor de unică folosință au deja în prezent 100 de u/ml.

Scanned with OKEN Scanner

2. **În funcție de originea sa,** hormonul este de mai multe feluri. La ora actuală, pentru a evita dezvoltarea anticorpilor antiinsulinici, în tratamentul copiilor diabetici sunt recomandate numai preparatele de insulină cu structură umană sau cele porcine cu un grad superior de purificare.

3. **În raport cu durata lor de acțiune,** se deosebesc următoarele tipuri:

a) *Insulina rapidă* (cu durată scurtă de acțiune) este necesară tuturor copiilor cu DID, în general în cursul episoadelor infecțioase intercurente, putând fi administrată și intravenos.

Adesea este utilă asocierea (mixarea) sa cu alte tipuri (ca durată) de insuline, atunci când se urmărește realizarea unei acțiuni combinate. Debutul efectului hipoglicemiant al insulinei rapide are loc după aproximativ 30 de minute de la injectarea subcutanată, cu un maximum la 2–4 ore și o epuizare (teoretică) după 8 ore (4–6 ore în mod practic).

b) Majoritatea schemelor de tratament utilizează *insulina cu acțiune intermediară.* Este vorba fie despre NPH (Neutral Protamine Hagedorn), în cazul căreia protamina produce o întârziere a absorbției subcutanate a hormonului, fie despre insulina „Lente", la care reducerea absorbției și prelungirea efectului sunt datorate asocierii acetatului de zinc. Debutul acțiunii se produce, în general, după 2–4 ore de la injectare, iar durata efectului este de 16–24 de ore, cu un vârf după 4–12 ore. Preparatele cu structură umană își epuizează efectul ceva mai repede decât cele de proveniență animală, dar faptul își pierde din importanță la ora actuală, în era terapiei intensive a diabetului.

c) *Insulina cu acțiune prelungită* (Ultralente, de pildă), prin excesul de acetat de zinc pe care îl conține, își începe efectul la 6–10 ore și are o durată mai mare de 24 de ore. Este concepută ca un produs fără vârfuri de acțiune și este utilizată ca terapie „bazală" în regimurile cu injecții rapide multiple administrate preprandial. Insulina Ultralente umană are totuși, un mic peak de acțiune între 14–24 de ore. Deoarece rareori depășește ca durată 24 de ore, este, de obicei, administrată în două prize zilnice.

d) *Preparatele premixate* sunt disponibile sub forma unor amestecuri preformate de insulină rapidă (de pildă, în SUA, Regular) și intermediară (de regulă NPH) în diferite combinații fixe: 10% Regular/90% NPH (10/90); 20/80; 30/70; 50/50. Ele sunt indicate acelor pacienți care, din diferite cauze, nu sunt capabili să realizeze singuri amestecul extemporaneu, variabil, de insulină Regular și NPH. O combinație nepreformată de insulină rapidă și lentă trebuie injectată imediat după realizarea sa pentru a preveni cuplarea zincului cu insulina rapidă și transformarea acesteia într-una de tip intermediar. Unii specialiști contraindică amestecarea acestor două tipuri în aceeași seringă, însă experiența pacientului este cea care dictează în aceste cazuri.

4. **Depozitarea insulinei**

Flacoanele care nu au fost încă începute trebuie păstrate la o temperatură de +4...+8 °C, în timp ce, după deschidere, ele pot fi ținute la

Scanned with OKEN Scanner

temperatura camerei, fără ca acest interval de timp (până la golire) să depășească totuși două luni. În fața unei hiperglicemii persistente de etiologie neexplicată, deschiderea unui nou flacon de insulină poate reprezenta soluția corectă.

III. DISPOZITIVELE DE ADMINISTRARE A INSULINEI

Acolo unde este posibil, seringile din plastic cu ac fix sunt preferate celor din sticlă, iar reutilizarea lor de către același pacient nu este contraindicată în mod absolut dacă tehnica injecției este corectă. Evident, schimbarea acelor de la un pacient la altul sau folosirea lor „în comun" este cu desăvârșire interzisă.

Însușirea corectă a tehnicii injecției de insulină este esențială. Administrarea poate fi dificilă în cazul copiilor mici datorită grosimii extrem de reduse a țesutului subcutanat. De aceea, în asemenea situații, este utilă introducerea acului sub un unghi de 45 de grade. Rata cea mai rapidă de absorbție este de la nivelul abdomenului, fiind ceva mai lentă de la coapse și brațe. Pentru a preveni lipohipertrofia și apariția cicatricilor este necesară schimbarea frecventă a zonelor de administrare.

Stilourile de insulină (pen-urile) sunt extrem de populare, mai ales printre pacienții ce folosesc doze multiple de insulină rapidă. Bineînțeles, schema trebuie completată cu insulină intermediară sau prelungită, ce poate fi administrată cu seringa sau cu stiloul. Dezavantajul acestuia din urmă constă în faptul că nu poate fi folosit pentru injectarea unui amestec extemporaneu (fiind nevoie de câte o injecție separată pentru fiecare tip de insulină), precum și în imposibilitatea de a injecta cu ajutorul său doze foarte mici. Din aceste motive, majoritatea specialiștilor recomandă stiloul copiilor mai mari și/sau adolescenților.

Pompele de insulină sunt cele mai flexibile, dar, din păcate, cele mai scumpe dispozitive de administrare. Insulina cu acțiune rapidă este injectată cu o rată calculată pe parcursul celor 24 de ore. Dozele sunt împărțite în bazale (de fond) și bolusuri preprandiale. Produsele mai noi permit realizarea unor rate bazale variate, utile, de pildă, în cazul „fenomenului de zori" (dawn phenomenon), caracterizat prin creșterea constantă în zorii zilei a necesarului insulinic. Evident, aceste instrumente sunt rezervate acelor pacienți capabili să-și însușească o tehnică atât de complicată și care au motivația necesară unei asemenea strategii. Existența unor centre cu specialiști în domeniu și cu o echipă de tratament competentă este, de asemenea, obligatorie.

Scanned with OKEN Scanner

IV. STRATEGIILE DE ADMINISTRARE A INSULINEI

Injectarea insulinei oferă pacienților cu DID posibilitatea supraviețuirii, reduce simptomele bolii, previne sau întârzie apariția complicațiilor acute sau cronice ale acesteia și scade valorile glicemiei.

Supraviețuirea nu necesită un echilibru glicemic bun și de fapt ea nu presupune nici măcar administrarea zilnică a insulinei. În schimb, pentru prevenirea complicațiilor de lungă durată (apărute la zeci de ani după diagnostic, la majoritatea copiilor), este obligatorie obținerea unei glicemii normale sau aproape de normal.

Studiul DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a demonstrat pentru prima dată că frecvența complicațiilor corelează cu controlul glicemic; cu cât valorile glicemiei sunt mai mici cu atât scade rata complicațiilor. Totuși, aceste rezultate s-au obținut cu prețul creșterii de 3,3 ori a riscului hipoglicemiei severe. DCCT nu a inclus și copii mai mici de 13 ani; de aceea, majoritatea pediatrilor endocrinologi și diabetologi recomandă, *pentru un anumit copil, familie și situație familială concretă, cea mai sigură strategie terapeutică dintre cele adecvate ca eficiență.* Aceasta înseamnă că scopurile și obiectivele terapiei sunt flexibile și ele se vor modifica pe măsura creșterii pacientului și a gradului de înțelegere al familiei.

Majoritatea copiilor ar trebui să înceapă printr-un regim cu două injecții zilnice, de obicei un amestec extemporaneu în aceeași seringă, de insulină rapidă și NPH. Întrucât acest capitol subliniază necesitatea realizării celui mai bun control glicemic, schema cu o singură administrare de insulină nici nu va fi expusă.

Redăm mai jos strategia terapeutică inițială:

1. Cea dintâi injecție de insulină depinde de prezența sau absența stării de cetoză și de momentul zilei în care este pus diagnosticul DID. Copiii cu cetoacidoză vor urma protocolul de tratament al acesteia (vezi capitolul respectiv). Pacienții care nu au o stare alterată, nu sunt deshidratați și nu prezintă vărsături, pot fi tratați cu insulină pe cale subcutanată.

Dacă prima injecție se efectuează *înainte de prânz, iar cetonuria este intensă,* se vor administra 0,7 u/kg dintr-un amestec de Regular + NPH în proporție de 1:2.

Dacă cetonuria este *absentă sau moderată,* sunt suficiente 0,5 u/kg din combinația prezentată. Doza următoare este de 0,3 u/kg dintr-un amestec 1:1 dacă cetonuria rămâne intensă, sau de 0,2 u/kg dacă acesta s-a negativat sau este medie. Glicemia trebuie monitorizată la un interval de 4 ore și uneori, pot fi necesare injecții suplimentare cu 0,1–0,2 u/kg insulină rapidă.

2. În situația în care diagnosticul DID a fost precizat în *cursul după-amiezii,* doza inițială va fi cea expusă (imediat) mai sus.

Regimul insulinic al primelor zile constă din 0,5–0,7 u/kg divizate în două prize: 2/3 dimineața și 1/3 după amiaza cu un raport NPH de 1:2 și respectiv de 1:1.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul adecvat al DID depinde de monitorizarea glicemiei. Posibilitatea de dozare a acesteia de patru ori pe zi (uneori şi la ora 3 a.m.) este esenţială pentru o terapie optimă. Pacienţilor li se dau chiar valori „ţintă" ce trebuie obţinute: pentru copiii mai mici de 6 ani ele trebuie să fie cuprinse între 100 şi 180 mg%, la cei ce depăşesc această vârstă, între 80 şi 140 mg%, cu excepţia gustării de la ora 22,00, când sunt permise valori ceva mai mari (100–160 mg%); peste 50% dintre dozări trebuie să se înscrie între limitele propuse ca obiectiv. Monitorizarea exclusivă prin determinarea glicozuriei face imposibilă insulinoterapia intensivă.

Pacienţii vor fi instruiţi să-şi ajusteze dozele de insulină în două feluri. Cea mai dificilă este adaptarea *în funcţie de tabloul glicemiilor* pentru că presupune obiectivarea prin dozări repetate a unui asemenea model, (tablou, ciclu sau tendinţă) şi modificarea ulterioară a dozelor de insulină de dinaintea anomaliilor glicemice, în scopul corectării lor. Insulina rapidă de dimineaţa „acoperă" glucidele din masa de prânz, NPH-ul pe cele ingerate seara. Insulina rapidă de seară „acoperă" gustarea de dinainte de culcare, iar NPH-ul micul dejun din ziua următoare. Corecţia are loc numai după dozarea repetată a glicemiilor timp de 3–4 zile, dacă se constată existenţa unei anumite tendinţe de creştere a acestora. Cantitatea de insulină ce trebuie administrată în plus depinde de cea efectuată anterior. Ajustarea cu mai puţin de 0,5 u/injecţie este dificilă dacă insulina nu este diluată.

Cealaltă modalitate de adaptare a dozelor este de *tip compensator,* realizându-se cu insulină rapidă şi tot în funcţie de cantitatea totală prescrisă. Copiii mai mari pot necesita uneori un supliment de 2–3 u Regular atunci când valorile glicemiei depăşesc 300 mg%, în condiţiile asocierii unei infecţii intercurente, a unui exerciţiu neprevăzut, a unui consum alimentar excesiv etc. Dozele „compensatoare" sunt folosite frecvent de pacienţii care urmăresc să-şi menţină un echilibru glicemic foarte strict. Efortul fizic şi alimentele pot fi şi ele utilizate ca modalităţi de modulare a valorilor glucozei sanguine, un exemplu putând fi reprezentat de o gustare suplimentară în cursul după amiezii, în scopul evitării hipoglicemiei dinaintea cinei.

O situaţie specială care necesită atenţie deosebită este hiperglicemia matinală, insulina „responsabilă" de ea fiind NPH-ul de seară; înainte de a creşte doza acesteia trebuie controlată în mod obligatoriu valoarea glicemiei de la orele 2–4 a.m., care în loc să fie mare poate fi, din contră, scăzută, ceea ce impune, în consecinţă, adoptarea altei atitudini, şi anume reducerea dozei de NPH din seara anterioară. Adesea, insulina cu acţiune intermediară administrată înaintea cinei, deşi realizează o glicemie adecvată la ora 3,00 a.m., nu „acoperă" necesarul până în zorii zilei. În cazul copiilor foarte mici, de pildă, ora culcării şi gustarea de la această oră au loc prea devreme, iar NPH-ul administrat înainte de culcare îşi va epuiza acţiunea înaintea trezirii pacientului, apărând hiperglicemia matinală. În aceste condiţii este utilă „împărţirea" dozei de seară în două injecţii: una de insulină rapidă înaintea cinei şi alta de NPH la culcare, rezultând un regim terapeutic foarte cunoscut, cu amestec de rapidă şi NPH dimineaţa (în proporţie de 1:2), rapidă la cină şi NPH înainte de culcare,

Scanned with OKEN Scanner

din totalul zilnic necesar 2/3 injectându-se dimineața. Insulina rapidă de seară și NPH-ul de la culcare reprezintă, fiecare, câte 1/6 din doza zilnică.

Persistența unei hiperglicemii în cursul serii sau necesitatea unui program mai flexibil la această oră pot determina renunțarea la NPH-ul de dimineață și introducerea insulinei rapide la prânz. Aceasta permite utilizarea „compensatoare" a dozei de la prânz (în funcție de masa planificată etc.) și creează o oarecare libertate în ceea ce privește ora cinei, întrucât NPH-ul de dimineață nu mai ajunge la un vârf de acțiune tocmai târziu după amiaza.

Tipic, 30% din necesarul unei zile va fi reprezentat de insulina NPH (intermediară) administrată înainte de culcare, în timp ce rapida va fi divizată în: 20% dimineața, 25% la prânz și 25% înaintea cinei. Deși acest regim presupune efectuarea a *patru injecții,* are avantajul că nu utilizează decât un singur tip de insulină la fiecare administrare. El este ideal pentru simpatizanții stilourilor întrucât insulina rapidă este singura ce trebuie efectuată atunci când pacientul nu se află acasă.

O flexibilitate asemănătoare poate fi realizată printr-o schemă cu *numai trei injecții,* în care o insulină cu acțiune prelungită (Ultralente) înlocuiește NPH-ul. Regimul acesta permite mai multă libertate privind orarul și compoziția meselor, întrucât nu utilizează o insulină de tip intermediar. Dimineața se administrează un amestec de insulină rapidă + Ultralente, la prânz rapidă și seara din nou aceeași combinație ca dimineața. Necesarul (tipic) este de 50% rapidă, 50% Ultralente. Insulina rapidă se împarte în 35% dimineața, 25% la prânz și 40% la cină, iar cea prelungită în 33% înaintea micului dejun și 66% înaintea cinei. Cu această schemă este necesară și obligatorie utilizarea ambelor modalități de adaptare a dozelor de insulină descrise mai sus. Uneori valoarea crescută a glicemiei la ora 3,00 a.m. impune adăugarea la protocolul prezentat a unei a patra injecții de insulină rapidă, seara la culcare. În aceste situații, aprecierea dozei necesare trebuie să se facă cu multă precauție.

O consecință extrem de frecventă a insulinoterapiei este suprainsulinizarea. Pacientul trebuie instruit să-și ajusteze dozele în funcție de ciclul („pattern-ul") zilnic al valorilor glicemiei prin creștere progresivă până la un maxim de 1,0–1,5 u/kg/zi. În cazul copiilor mai mici de vârsta pubertății și al celor care au depășit statutul de adolescenți, un necesar mai mare de 1,0 u/kg/zi este un semn de suprainsulinizare. În adolescență este adesea nevoie de 1,5 u/kg/zi pentru echilibrare. Bineînțeles, în situații speciale, cum sunt folosirea steroizilor etc., dozele de insulină pot depăși aceste limite.

Cel mai recent regim este reprezentat de *infuzia continuă de insulină cu ajutorul pompei.* Tratamentul este rezervat pacienților capabili să facă efortul necesar acestei terapii intensive și acelor specialiști doritori să-i înțeleagă și să petreacă suficient timp cu bolnavii pentru ca ei să dobândească cunoștințele obligatorii pentru realizare.

Schema tipică constă dintr-o infuzie bazală reprezentând aproximativ 40% din necesarul total, la care se adaugă bolusuri preprandiale: 30% înaintea

Scanned with OKEN Scanner

micului dejun, 25% la prânz, 40% înaintea cinei și 5% cu ocazia gustării de la culcare (din rest). Ajustarea insulinei bazale este adesea necesară în zorii zilei și se realizează printr-o suplimentare a acesteia cu 0,1–0,2 u/oră începând cu două ore înaintea momentului în care se constată prezența hiperglicemiei și continuând încă 4–6 ore ulterior. Adaptarea bolusurilor se bazează pe ciclul („pattern-ul") glicemic.

Progresul insulinoterapiei până la acest număr de injecții zilnice și la această complexitate a autocontrolului se bazează pe angajamentul absolut al pacientului și al medicului său. Nu este recomandată creșterea numărului de administrări decât în situația în care valorile glicemiei și dorința pacientului de a avea un program mai flexibil impun aceste modificări. Pătrunderea diabetului în viața de zi cu zi a bolnavului poate să conducă fie la libertatea dorită, fie la alterarea calității vieții, îngrijirea bolii presupunând în egală măsură realizarea unei existențe normale și a unui tratament corect al bolii. Printr-o educație atentă și competentă, îmbinarea armonioasă a acestor două deziderate este posibilă, creindu-se astfel premisele necesare obținerii unui control metabolic ideal.

O situație particulară a terapiei insulinice o reprezintă *remisiunea DID.* Această perioadă, ce are o durată limitată (dar de cel puțin o lună), poate apare în evoluția bolii la unii pacienți (deci ea nu este obligatorie) și se definește în general printr-un echilibru glicemic foarte bun (practic normal), obținut cu o doză de insulină mai mică de 0,5 u/kg corp și uneori chiar în absența administrării acesteia. Episoadele hipoglicemice sunt frecvente. Explicația teoretică este reabilitarea pe o perioadă de timp a secreției endogene de insulină, ceea ce explică valoarea normală a peptidului C după stimulare.

Denumită de anglo-saxoni „honey moon", adică „luna de miere" (a diabeticului cu propria boală), remisiunea se instalează la majoritatea bolavilor, dar în special la aceia care urmează o terapie inuslinică intensivă, cu normalizarea rapidă a glicemiei imediat după diagnosticul afecțiunii.

Factorii favorizanți ai instalării sale, în afara tratamentului cu insulină în perfuzie subcutanată, par să fie: sexul masculin, vârsta (copil mare și adolescent), rezerva funcțională a celulei beta apreciată bazal și mai ales după stimulare (arginină, glucoză, glucagon etc.).

Remisiunea are o durată variată, dar în orice caz, de la una la câteva luni (rar mai mare). La un moment dat, se observă creșterea progresivă, aparent fără motiv a glicemiilor, ceea ce semnifică finalul „lunii de miere".

Din punct *de vedere terapeutic,* doza de insulină trebuie scăzută treptat, în funcție de valorile glicemiei și glicozuriei frecvent controlate. Dacă nu se procedează în acest mod, hipoglicemiile severe pot fi foarte frecvente.

Apariția remisiunii DID poate fi favorizată în special printr-un tratament insulinic energetic, cu scopul normalizării glicemiei, imediat după diagnosticul bolii (perfuzii de insulină sau pompă).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

HIPOGLICEMIA POSTINSULINICĂ LA COPILUL DIABETIC

Gyula Soltész

Hipoglicemia este cea mai frecventă complicație a diabetului zaharat inuslinodependent (DID) și principala teamă a copiilor diabetici și a părinților lor, ce poate influența negativ terapia bolii și prevenirea complicațiilor microvasculare.

Incidența hipoglicemiilor ușoare, pe care bolnavul le poate combate el însuși, este imposibil de apreciat, iar a celor severe, după majoritatea autorilor, de 0,1–0,2 episoade/pacient/an.

I. SIMPTOMATOLOGIA

Simptomele atribuite hipoglicemiei postinsulinice depind de severitatea sa și sunt extrem de multiple și variate: paloare, tremurături, senzație de foame, transpirații (diaforeză), grețuri, vărsături, cefalee, tulburări de vedere (diplopie), anxietate, vertij, midriază, senzație de slăbiciune, oboseală, tulburări de vorbire, bizarerii în comportament, iritabilitate, dureri abdominale, apatie, scădere a puterii de concentrare, parestezii la nivelul membrelor inferioare, palpitații (tahicardie), coșmar, dificultăți de trezire dimineața, hemipareză tranzitorie, convulsii, comă.

Frecvența acestor semne este diferită, astfel: paloarea, tremurăturile, foamea, oboseala, transpirațiile și cefaleea sunt cel mai adesea observate.

Hemipareza tranzitorie și alte deficite neurologice de focar (afazia, de pildă) sunt rare la copil, fiind mai cunoscute la adulți; cu toate acestea, atunci când apar, induc o anxietate deosebită atât copiilor cât și familiilor lor.

Semnele de hipoglicemie sunt uneori constante la același copil, dar ele se pot schimba de la an la an (1).

Scanned with OKEN Scanner

Valorile glicemice la care simptomele apar variază de la un pacient la altul și chiar la același copil în funcție de glicemiile anterioare. Deși este discutabil (4), s-a observat de multe ori, de către acești autori, că, la copiii cu hiperglicemie anterioară de lungă durată, semnele de hipoglicemie sunt acuzate la valori ale glicemiei mai mari în raport cu cei aflați într-un bun control metabolic.

Simptomele hipoglicemiilor postinsulinice pot fi atribuite: a) *reacțiilor simpato-adrenergice:* tremurăturile, paloarea, palpitațiile, transpirațiile, midriaza etc. și b) *perturbărilor cerebrale* (prin neuroglicopenie): cefaleea, convulsiile, coma. Semnele de contrareglare adrenergică sunt valoroase pentru pacient ca semnale precoce, combaterea lor împiedicând apariția hipoglicemiilor severe.

Este important de notat că, după mai mulți ani de boală, pacienții își pot pierde aceste semne de „alarmă" (hypoglycaemia awareness), prin perturbarea contrareglării adrenergice; fenomenul acesta (unawareness of hypoglycaemia) se poate instala și precoce la copiii cu un bun control glicemic de durată (de pildă, în timpul insulinoterapiei intensive), ce tolerează uneori glicemii foarte mici fără să apară simptome sugestive și care par să necesite concentrații mici ale glucozei pentru activarea sistemelor de contrareglare (3).

Hipoglicemiile copilului pot să apară la orice oră din zi, orarul lor depinzând de regimul insulinic și mai ales de raportul dintre insulina cu acțiune rapidă și cea cu acțiune intermediară.

Hipoglicemia nocturnă determină o teamă specială, atât pentru copii cât și pentru părinți. Simptomele acestor hipoglicemii nocturne sunt de regulă ușoare sau chiar lipsesc, chiar în prezența unor valori mult scăzute ale glicemiei, timp de 3–4 ore. Copiii mici, ale căror atacuri pot trece neobservate în cursul lungilor lor perioade de somn, sunt în mod deosebit expuși riscurilor.

Hipoglicemia tardivă după exercițiul fizic intens (la 6–15 ore după terminarea acestuia) apare adesea în timpul nopții. Explicația posibilă este fie o întârziată refacere a conținutului muscular de glicogen, fie o creștere a sensibilității la insulină, după efort.

Depistarea hipoglicemiilor nocturne „silențioase" nu este ușoară. Semnele discrete (transpirații nocturne, oboseală, cefaleea matinală) pot fi importante pentru diagnostic. Dacă hipoglicemia matinală nu este observată pe perioade lungi de timp (săptămâni sau luni), pacientul se adaptează cu aceasta. Dacă însă apare o suspiciune cât de mică, diagnosticul trebuie precizat prin frecvente dozări ale glicemiei în cursul nopții.

Ca elemente de predicție a hipoglicemiilor nocturne pot fi socotite glicemiile mai mici de 6–7 mmol/l depistate înainte de culcare (ora 22,00).

II. FACTORII FAVORIZANȚI

1. Întârzierea sau omisiunea unui prânz sau a unei gustări cu glucide.
2. Efectuarea unui efort fizic mai mare decât cel prevăzut (obișnuit), fără suplimentarea glucidelor (hipoglicemia din cursul activității fizice sau apărută tardiv).

Scanned with OKEN Scanner

3. Realizarea unui vârf de acțiune inadecvat al insulinei, în raport cu necesitățile (în special în cursul nopții).

4. Factori adiționali: vârsta mică a copilului (înclinat spre o activitate fizică întâmplătoare) și controlul glicemic foarte exact.

Într-un studiu prospectiv recent (2) au fost urmăriți 196 de copii, timp de 2 ani, cu înregistrarea detaliată a semnelor de hipoglicemie severă, observându-se că în aproape 1/5 din cazuri, consumul de alcool asociat cu efortul fizic a fost factorul principal de apariție a acestora.

III. CONSECINȚE ALE HIPOGLICEMIEI

Hipoglicemiile prelungite și recidivante pot determina perturbări cerebrale permanente, cu atât mai mult cu cât creierul copiilor este deosebit de vulnerabil la acestea.

Utilizând o baterie cuprinzătoare de teste neuropsihice, Ryan și colab. (9) au arătat că acei copii la care DID a debutat precoce au performanțe intelectuale mai reduse atât față de cei la care boala s-a instalat mai târziu, cât și în raport cu nediabeticii.

Rovet și colab. (7, 8) au urmărit 69 de copii diabetici nou diagnosticați timp de câțiva ani. Deși numărul celor cu hipoglicemii severe a fost prea mic pentru o analiză statistică foarte corectă, la aceștia a existat atât o ușoară creștere a dificultăților de a învăța cât și o mai mare frecvență a convulsiilor induse de hipoglicemie în primii 3 ani de existență ca diabetici.

Studii electroencefalografice (EEG) efectuate asupra copiilor cu DID (5, 6, 11) au arătat persistența anomaliilor electrice la aceia dintre ei care au prezentat anterior atacuri serioase și frecvente de hipoglicemie.

Ryan și colab. (10), utilizând tehnica clampului de insulină și glucoză pentru a produce și menține o hipoglicemie moderată (glicemie de 3,1 mmol/l) și, în paralel, teste cognitive în timpul normo- și hipoglicemiei, au demonstrat că *hipoglicemia ușoară a fost asociată cu o marcată reducere a eficienței mentale* la copiii diabetici. O observație importantă ulterioară a fost aceea că redobândirea completă a eficienței mentale (de pildă, timpul de reacție) se produce mai lent după revenirea la normoglicemie.

Acestea sunt date cu implicații esențiale pentru școlarii diabetici și pentru profesorii lor, care trebuie atenționați că acești copii pot avea probleme în anumite perioade, în ciuda corecției hipoglicemiei.

IV. TRATAMENT

Recomandările terapeutice ale hipoglicemiilor sunt expuse în tabelul I.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Recomandări terapeutice ale hipoglicemiilor postinsulinice la copil

Severitatea	Simptome	Tratamentul
Ușoară	Senzație de foame, tremurături, nervozitate, transpirații	Sucuri, lapte, gustare sau masă planificată dacă hipoglicemia apare într-un interval mai mare de 15–30 minute față de aceasta
Moderată	Cefalee, modificări bruște de comportament, tulburări de vedere (diplopie inclusiv), confuzie, slăbiciune, tulburări de vorbire	Glucoză 10–20 g per os (sau echivalent în glucide rapid absorbabile), urmată de gustare
Severă	Inconștiență, convulsii *(incapabil de a ingera alimente în siguranță)!*	*Înainte de a ajunge la spital:* – glucagon, i.m., 0,5 mg la vârsta < 10 ani – glucagon, i.m., 1,0 mg la vârsta > 10 ani Dacă nu răspunde favorabil în 10 minute, se repetă doza *În spital:* – glucoză, i.v. (0,2 g/kg corp) în bolus

Important: Monitorizarea glicemiei în timpul tratamentului. În hipoglicemiile ușoare și medii se poate repeta ingestia de glucoză sau de echivalente, la nevoie.

Prevenirea hipoglicemiilor

Copiii, părinții, membrii familiei, profesorii și surorile încadrate la școală trebuie să fie educați (și reeducați) asupra simptomelor și tratamentului hipoglicemiilor. Monitorizarea glicemiei la domiciliu poate ajuta la aprecierea riscului acestor stări, în timp ce hipoglicemiile nocturne pot fi prevenite prin reducerea dozei de insulină injectată seara sau prin ingestia unei cantități de glucide seara târziu, ori prin ambele măsuri.

Deoarece episoadele hipoglicemice severe sunt asociate cu un control glicemic foarte bun, problema ce se pune este dacă niveluri mai înalte ale HbA_1 pot fi acceptate în copilărie în vederea evitării acceselor severe. Deși riscul acestora este în mod clar mai mare, controlul metabolic trebuie menținut printr-o monitorizare foarte corectă a glicemiei. Problema este mai complicată în cazul copiilor foarte mici, care nu numai că sunt predispuși la frecvente episoade hipoglicemice, dar și comportă un risc mare de leziuni cerebrale ireversibile.

Identificarea pacienților cu risc mare de hipoglicemie se poate realiza cu ajutorul unor probe ce testează contrareglarea. Astfel, White și colab. (12), folosind infuzia i.v. cu insulină (40 U/kg corp/oră timp de 100 de minute), au identificat diabeticii adulți cu risc de hipoglicemie. Un asemenea test ar putea fi foarte util atât pentru selecționarea copiilor potriviți a urma un regim de

Scanned with OKEN Scanner

insulinoterapie intensivă cât şi pentru identificarea subgrupurilor susceptibile de a prezenta hipoglicemii recurente severe.

În concluzie, hipoglicemia este cea mai frecventă complicaţie a terapiei DID. Simptomele clinice ale acestei stări pot fi grupate în acelea produse prin răspuns simpatic şi adrenergic: tremurături, paloare, palpitaţii, transpiraţii, midriază („alarmă a hipoglicemiei") şi cele atribuite perturbărilor cerebrale (de la cefalee la convulsii şi comă). Hipoglicemia copiilor diabetici poate apărea la orice oră a unei zile, dar cele nocturne prezintă un pericol şi induc o teamă aparte. Frecvenţa episoadelor uşoare şi moderate este aproape imposibil de apreciat, iar a celor severe este de 0,1–0,2/pacient/an. Cele mai frecvente cauze de hipoglicemie la copilul diabetic sunt abaterile de la tratamentul obişnuit, ca exerciţiul fizic intens, omisiunea gustărilor şi întârzierea meselor, modificarea orarului şi dozelor de insulină.

Alţi factori predispozanţi: tratamentul insulinic intensiv, controlul glicemic foarte bun, vârsta mică, durata mare a diabetului şi tulburarea mecanismelor de contrareglare.

Hipoglicemiile severe prelungite şi recurente, în special la copilul mic, pot determina o disfuncţie neuropsihică definitivă (de pildă, tulburări de vorbire şi tulburări EEG permanente).

Hipoglicemiile uşoare afectează, de asemenea, funcţia cognitivă, iar performanţele neuropsihice pot rămâne scăzute o perioadă de timp (până la câteva ore) după o remisiune clinică totală a acestora.

Un atac hipoglicemic surprinzător poate fi evitat prin ingestia unei cantităţi de glucide rapid absorbabile de 10–20 g.

În afara spitalului, o hipoglicemie severă poate fi tratată printr-o injecţie s.c. sau i.m. de glucagon (0,5–1 mg), iar în spital printr-o administrare i.v., în bolus, de 0,2 g/kg corp glucoză, urmată de o perfuzie de glucoză.

Educaţia copilului diabetic şi a părinţilor lui şi aplicarea corectă a principiului autotratamentului şi autocontrolului reprezintă cele mai eficace mijloace de prevenire a hipoglicemiilor, iar la copilul mic un control metabolic mai puţin strict (cu nivelul HbA_1 mai mare) poate fi necesar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BAUM, J. D., KINMONTH, A. L., *Care of the child with diabetes,* Churchill Linvingstone, London, 1985, 171–177.
2. BHATIA, V., WOLFSDORF, J. I., *Severe hypoglycaemia in youth with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and causative factors,* Pediatrics, 1991, 88, 1187–1193.
3. CLARKE, W. L., GONDER-FREDERICK, L. A., RICHARDS F. E. et al., *Multifactorial origin of hypoglycemic symptom unaeareness in IDDM. Association with defective glucose ocunterregulation and better glycemic control,* Diabetes, 1991, 40, 680–685.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12

EXERCIȚIUL FIZIC

Viorel Șerban

I. INTRODUCERE

Exercițiul fizic este considerat, de foarte multă vreme, una dintre componentele esențiale ale trepiedului terapeutic al diabetului zaharat insulinodependent (DID), alături de dietă și insulină (3, 8, 12). Chiar dacă efectul asupra controlului glicemic este variabil, necesitatea sa rămâne valabilă și datorită altor consecințe benefice asupra metabolismului lipidic, coagulării și reologiei sângelui, ceea ce contribuie la reducerea riscului macroangiopatiei diabetice.

Dacă la aceasta se adaugă efectele psihice constând în starea de bine, satisfacția și plăcerea resimțite de copilul și adolescentul diabetic după efort, mai ales în cadrul unui sistem de practicare de lungă durată, atunci este cu atât mai explicabil de ce exercițiul fizic trebuie încurajat.

Totuși, efortul fizic al copilului, fiind de regulă intens și întâmplător, reprezintă o problemă serioasă în viața acestuia, mai ales prin riscul apariției frecvente a hipoglicemiilor. Pe măsură ce cresc, copiii au tendința de a face tot mai multă mișcare, dar ea este neplanificată și de aceea riscantă, ceea ce îi determină pe părinți să devină anxioși și să nu cultive sau chiar să le interzică această importantă componentă a vieții lor normale.

Echipa medicală ce supraveghează copilul diabetic are rolul să intervină, să explice și să ofere indicațiile practice necesare părinților, încât aceștia să înțeleagă măsurile preventive ale hipoglicemiilor și hiperglicemiilor induse de efort, devenind apți să le aplice în cât mai multe situații, mai ușor sau mai greu imaginabile sau previzibile.

Scanned with OKEN Scanner

În cele ce urmează, diversele aspecte legate de exercițiul fizic vor fi prezentate în următoarea ordine:

– *Efecte metabolice și hormonale la copilul nediabetic.*
– *Reacții metabolice și hormonale la copilul cu DID.*
– *Recomandări și programe de exerciții.*

II. EFECTE METABOLICE ȘI HORMONALE LA COPILUL NEDIABETIC

Exercițiul este o situație ce obligă organismul la o mobilizare rapidă și la o redistribuție a surselor de energie, precum și la realizarea unui surplus necesar contracției musculare. Aceste efecte sunt dirijate de o serie de reacții hormonale și nervoase ce se desfășoară într-o anumită ordine.

La începutul exercițiului, în primele 2–3 minute, sursa de energie este reprezentată de micile depozite de *ATP* și apoi de *glicogen* depozitate în mușchi.

Pe măsură ce efortul continuă, glucoza devine principalul substrat energetic. Aceasta provine mai întâi din glicogenoliză hepatică și apoi din gluconeogeneză (pe seama lactatului, alaninei și glicerolului), fenomene ce asigură *menținerea glicemiei în limite normale,* în ciuda unui exercițiu continuu. Glucoza ca sursă de energie predomină în primele ore, având un maxim de utilizare după 1–2 ore de la începerea exercițiului.

În continuare, lipidele îi iau locul sub forma *acizilor grași liberi* (AGL) (consumați preferențial de către mușchi și în repaus), proveniți din lipoliza trigliceridelor (TG) depozitate în țesutul adipos sub acțiunea lipoproteinlipazei din endoteliul vascular și transportați în sânge sub formă legată de albumină. *Glicerolul,* rezultat de asemenea din lipoliză, poate servi drept substrat de energie (mai ales prin utilizarea sa la gluconeogeneză), ca și *corpii cetonici* (hidroxibutiratul și acetoacetatul) formați prin oxidarea parțială a acizilor grași în ficat.

Toate aceste procese (figura 1) sunt valabile atât în exercițiul acut cât și în antrenamentul de durată, cu specificarea că în acesta din urmă se produc cu timpul modificări enzimatice adaptative ce permit utilizarea produșilor lipidici într-un mod mai eficient și pe o perioadă de timp mai mare.

Efectul hormonal principal al efortului (2, 3, 9, 10, 12) constă în *scăderea secreției de insulină,* ceea ce facilitează producția hepatică de glucoză și mobilizarea AGL din țesutul adipos. Concentrația sa rămâne însă suficientă pentru a asigura preluarea glucozei de către mușchi. *Creșterea glucagonului* (care stimulează gluconeogeneza), a *epinefrinei* (ce contribuie la menținerea glicemiei normale prin stimularea glicogenolizei), *cortizolului* și *STH-ului* (ultimii doi cu efect în accelerarea lipolizei) sunt alte modificări hormonale induse de exercițiu.

Scanned with OKEN Scanner

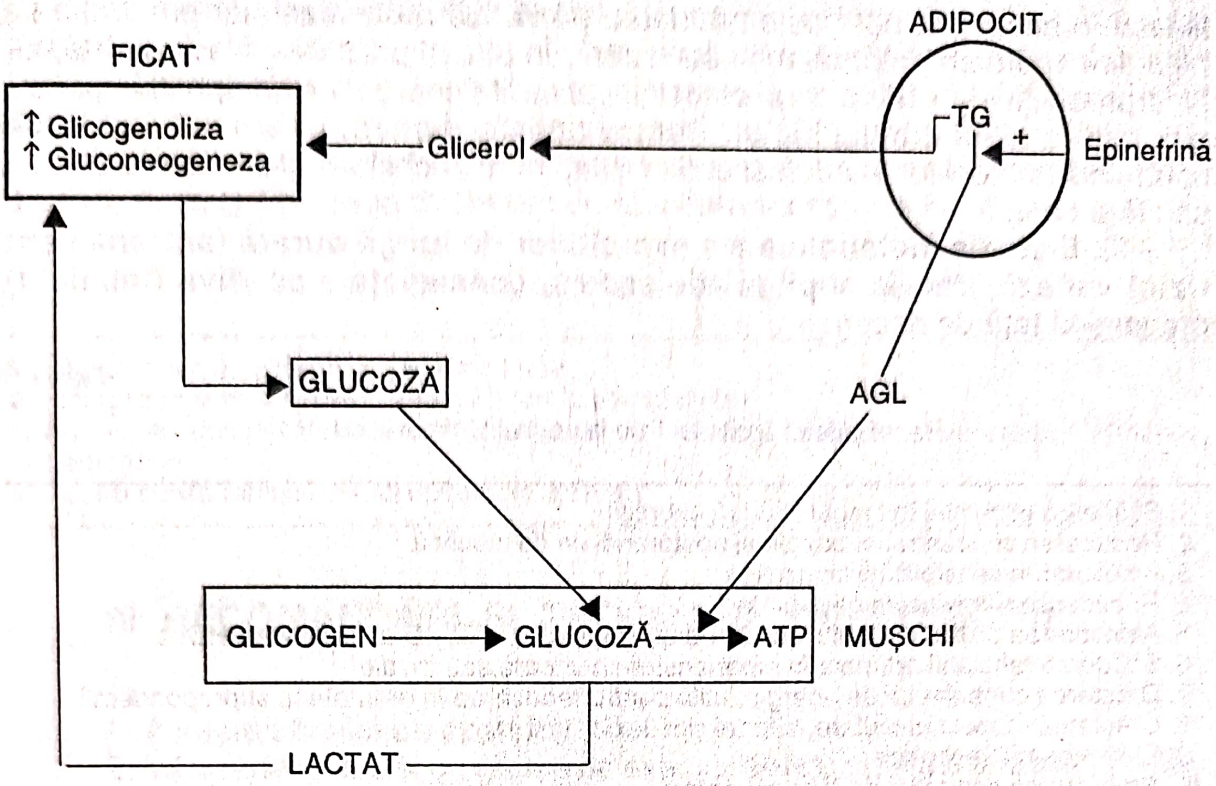


Figura 1. Substrate energetice în efort, la nediabetici (2, 14).

III. REACȚII METABOLICE ȘI HORMONALE LA COPILUL CU DID

1. **Reacțiile metabolice față de exercițiul acut** sunt influențate de factori multipli: *nivelul insulinei,* suficient sau deficitar (și implicit controlul glicemic); *locul și orarul administrării sale* în raport cu exercițiul și cu tipul, intensitatea efortului și relația temporală cu prizele de insulină și planul prânzurilor (2, 3, 6, 12).

a) *În cazul diabeticului insulinizat optim, cu un control glicemic bun,* are loc creșterea nivelului insulinei plasmatice libere prin accelerarea mobilizării de la locul injecției (în funcție de natura și intensitatea efortului), aceasta accentuând tendința spre normo sau hipoglicemie, ca urmare a reducerii producției hepatice de glucoză.

Sensibilitatea la insulină și preluarea glucozei de către mușchi cresc de asemenea (1, 2, 3, 6, 11, 12) pentru o perioadă de 12 ore sau mai mult, amplificând riscul hipoglicemiilor după efort (dacă nu se indică o cantitate suplimentară de glucide), chiar în cazurile în care acesta a fost de scurtă durată (sub o oră), dar intens.

b) *La copilul diabetic cu insulinizare deficitară, cu control glicemic nesatisfăcător, efortul fizic accentuează hiperglicemia și cetoza* (când există),

Scanned with OKEN Scanner

fiindcă în acest caz nu crește preluarea periferică a glucozei, iar producția sa hepatică sporește datorită subinsulinizării. În plus, lipoliza este accelerată, cu hiperproducție de AGL și corpi cetonici, substrate energetice competitive pentru glucoză la nivelul mușchiului. Pentru aceste motive, exercițiul fizic este contraindicat copiilor și adolescenților aflați în dezechilibru glicemic marcat, cu sau fără cetoză.

2. **Efectele metabolice ale exercițiilor de lungă durată (antrenament fizic)** variază, dar, la copil și adolescent, consecințele pozitive (tabelul I) predomină față de riscuri.

Tabelul I

Beneficiile exercițiului fizic la copilul și tânărul cu DID

1. Scăderea glicemiei în timpul și după exercițiu
2. Reducerea concentrației bazale și postprandiale de insulină
3. Ameliorarea sensibilității la insulină
4. Reducerea nivelului Hb glicozilate
5. Ameliorarea profilului lipidic: scăderea colesterolului, TG, LDLc, creșterea HDLc
6. Scăderea tensiunii arteriale în hipertensiunea ușoară sau medie
7. Creșterea consumului de energie, utilă pentru reducerea în greutate la supraponderali
8. Creșterea masei musculare, a forței și a flexibilității
9. Efecte cardiovasculare
10. Ameliorarea senzației de bine și confort

Deși datele privind principalul beneficiu posibil (controlul metabolic) sunt contradictorii, antrenamentul crește sensibilitatea față de insulină și, în condițiile unui autocontrol susținut, cu adaptarea corespunzătoare a dietei și dozelor de insulină, glicemia poate fi adusă și menținută în limite optime fără hipoglicemii frecvente. Multe studii nu constată însă acest efect favorabil, probabil datorită ingestiei exagerate de dulciuri (și calorii) față de intensitatea și durata efortului (3, 11).

Pe de altă parte, după cum se știe, la diabeticii insulinodependenți sunt caracteristice hiperglicemiile postprandiale importante, ce apar datorită nesincronizării dintre efectul insulinei administrate și absorbția glucidelor din tubul digestiv. Deoarece exercițiul induce creșterea utilizării glucozei de către mușchi, s-a încercat elucidarea acțiunii lui asupra glicemiilor postprandiale, constatându-se într-adevăr că oscilațiile acestora se reduc la majoritatea pacienților dacă efortul este depus în special în perioada de după micul dejun (7, 12). În practică, această observație trebuie confirmată de câteva ori la fiecare pacient, prin autocontrol, pentru a avea convingerea că este adevărată.

În plus, exercițiul fizic, planificat la intervale regulate pe perioade de săptămâni, luni sau ani, induce accelerarea activității mitocondriale și efecte favorabile *asupra întregului organism* (creșterea capacității de efort, a debitului cardiac și a masei musculare, scăderea tensiunii arteriale) și *asupra profilului lipidic:* reducerea colesterolului sanguin total, a LDLc și a TG și creșterea HDLc (cu condiția ca efortul să fie intens, de pildă, alergări de peste 15 km/săptămână cu creștere progresivă) (4).

Scanned with OKEN Scanner

Riscurile exercițiului fizic (tabelul II) sunt multiple, dar la copil și adolescent predomină, după cum am afirmat, acela al *hipoglicemiilor.* Acestea apar în timpul și mai ales în orele de după efort, pericolul putând să persiste până la 24 de ore. Când efortul este foarte intens, mai ales dacă nici controlul metabolic nu este satisfăcător, se pot instala *hiperglicemii* și chiar cetoacidoze ușoare sau moderate, ce pot persista multe ore după încetarea activității.

Tabelul II

Riscurile exercițiului la copilul și tânărul cu DID (4, modificat)

1. Hipoglicemia în cursul și după efortul fizic
2. Hiperglicemia și cetoacidoza (după efort foarte susținut)
3. Agravarea complicațiilor cronice: retinopatie (hemoragii retiniene și vitreene), nefropatie, neuropatie
4. Moarte subită (aritmii, infarct miocardic la tineri)

IV. RECOMANDĂRI ȘI PROGRAME DE EXERCIȚII

1. Alegerea tipului de exercițiu.
2. Măsuri necesare și programe de exerciții pentru un efect terapeutic optim.

1. **Alegerea tipului de exercițiu de lungă durată** este o decizie a copilului și adolescentului în funcție de preferințele lor. Dacă controlul glicemic este nesatisfăcător (glicemii mai mari de 250 mg%), dacă pacientul are cetoză sau prezintă frecvente hipoglicemii, aceste stări trebuie corectate înainte de începerea programului.

Dintre sporturi se preferă gimnastica, dansul, alergările, înotul (asistat de o altă persoană), ciclismul, chiar disco, trebuind evitate alpinismul, patinajul, schiul, bobul, artele marțiale (karate etc.), sporturile cu motor, parașutismul și zborul, înotul subacvatic, boxul etc., pentru că toate sunt periculoase pentru viața proprie și a altor persoane.

Copilul diabetic nu trebuie să fie scutit sistematic de orele de educație fizică din școală, pentru a nu se simți diferit sau frustrat în comparație cu ceilalți colegi.

Fiecare ședință de antrenament începe cu o perioadă de ușoară încălzire de 5–10 minute, după care efortul crește progresiv, în funcție de condiția fizică a copilului și tânărului. După câteva săptămâni se ajunge la o durată de 30–45 minute, rareori mai mult, intensitatea optimă fiind de 50–75% din capacitatea de efort maximă. Frecvența ședințelor este în medie de 3 pe săptămână.

2. **Măsuri necesare și programe de exerciții (2, 4, 12).** În practică nu pot fi prevăzute toate situațiile ce se pot ivi, din cauză că exercițiul fizic la copil are de regulă un *caracter surprinzător,* legat de vârsta însăși sau de modificări neprevăzute ale programului său, și *este variabil ca intensitate și durată.* Totuși, printr-o planificare cât mai atentă și riguroasă, cu ajustarea dietei și insulinei sub strict autocontrol, riscurile, cu referire specială la hipoglicemie și hiperglicemie, pot fi reduse și prevenite.

Scanned with OKEN Scanner

Înainte de începerea şedinţei de exerciţii, diabeticul, anturajul şi medicul acestuia trebuie să-şi pună o serie de întrebări al căror răspuns determină atitudinea faţă de efortul ce urmează (tabelul III).

În mod curent, o gustare (snack) conţine o cantitate de glucide variată în funcţie de vârstă: aproximativ 15 g pentru copil şi 20–25 g începând de la

Tabelul III

Chestionar obligatoriu şi decizii înainte de exerciţiul copilului cu DID

1. *Privind planul de exerciţii:*
   – care este durata şi intensităţile prevăzute?
   – care este caracterul exerciţiului (obişnuit sau neobişnuit pentru diabetici)?
   – este el concordant cu condiţia fizică actuală?
   – ce consum caloric se prevede?
2. *Referitor la regimul de insulină:*
   – care este doza obişnuită? trebuie ea scăzută?
   – ce interval de timp a trecut între injecţie şi începerea exerciţiului?
   – trebuie modificat sediul injecţiei pentru evitarea zonelor activate prin efort?
3. *Privind planul meselor:*
   – cât timp a trecut între ultimul prânz şi start?
   – este necesară o gustare înainte de efort?
   – trebuie ingerată o cantitate suplimentară de glucide în timpul efortului?
   – dar după exerciţiu?
4. *Glicemia ca factor de decizie:*
   – dacă este mai mică de 100 mg% (sub 5,5 mmol/l): gustarea este necesară;
   – între 100–250 mg% (5,5–14 mmol/l): se poate începe exerciţiul fără alte preparative;
   – peste 250 mg% (peste 14 mmol/l): exerciţiul se amână şi se determină corpii cetonici în urină.
5. *Corpii cetonici în urină:*
   – dacă sunt absenţi, în funcţie de glicemie se poate începe exerciţiul;
   – dacă sunt prezenţi, efortul se amână şi se suplimentează doza de insulină.

pubertate; ingerarea câte unei gustări la interval de 30 de minute asigură menţinerea nivelului optim al glicemiei în cursul exerciţiilor prelungite.

În funcţie de glicemie sau dacă de la ultima masă s-au scurs 3–4 ore, se indică o ingestie suplimentară de 15–20 g glucide înainte de start. Considerat altă dată atotcuprinzător, dictonul *zahăr înainte de orice exerciţiu* este astăzi depăşit, datorită posibilităţii depistării hipoglicemiilor prin autocontrol la domiciliu. Referitor la calitatea glucidelor indicate, se preferă amidonul (pâine, biscuiţi fără zahăr etc.), glucidele rapid absorbabile (zahăr, ciocolată, glucoză, siropuri, sucuri etc.) fiind necesare doar ocazional, în exerciţii prelungite şi intense dacă apar primele semne de hipoglicemie; totuşi ele trebuie să fie la îndemâna copilului diabetic în orice moment.

În ceea ce priveşte insulina, *dacă exerciţiul este planificat* şi este vorba de *insulină cu acţiune intermediară sau prelungită,* doza din dimineaţa respectivă va fi diminuată cu 30–35%; dacă administrarea este unică, aceasta se divide (65% dimineaţa şi 35% seara).

În cazul *asocierilor de insulină intermediară şi rapidă* există posibilitatea:

a) reducerii insulinei rapide cu 50% sau suspendarea sa;

Scanned with OKEN Scanner

b) scăderea cantității de insulină intermediară și suplimentarea cu rapidă după efort (în funcție de glicemie).

Dacă diabeticul în cauză se află sub *tratament cu injecții multiple,* doza de dinainte de exercițiu se reduce cu 30–50%, suplimentându-se la nevoie după aceasta.

Ca regulă practică utilă, dacă pacientul este normoponderal se preferă creșterea cantității glucidelor și a aportului caloric global, iar dacă este supraponderal, reducerea dozei de insulină.

Aceste măsuri, care au scopul prevenirii în special a hipoglicemiei (dar și a creșterilor glicemice exagerate), sunt expuse în tabelul IV.

În fine, pe baza studiilor ce au ameliorat înțelegerea reacțiilor metabolice și hormonale la efort ale pacientului cu diabet insulinodependent, au fost

Tabelul IV

Strategii posibile de evitare a hipoglicemiei și hiperglicemiei induse de exerciții la copilul și adolescentul cu DID (4)

1. Ingestia unui prânz cu 1–3 ore înainte de exercițiu
2. Ingestia unei gustări (20–25 g glucide) la fiecare 30 de minute, dacă efortul este intens și prelungit
3. Creșterea cantității de glucide pentru următoarele 24 de ore, măsură dependentă de valoarea glicemiei
4. Injectarea insulinei cu peste o oră înainte de efort, eventual în alte zone decât cele solicitate de acesta
5. Scăderea dozei de insulină înainte de exercițiu
6. Modificarea schemei zilnice de insulinoterapie
7. Monitorizarea glicemiei înainte, în timpul și după exercițiu
8. Amânarea efortului dacă glicemia este mai mare de 250 mg% și/sau este prezentă cetoza
9. Observarea răspunsului glicemic individual la diverse tipuri de exercițiu

elaborate programe orientative privind instituirea și supravegherea acestuia în condiții de utilizare a exercițiului fizic ca factor terapeutic. Un asemenea exemplu este programul propus de către Zinman (12) (tabelul V).

Tabelul V

Ghid orientativ pentru exercițiul fizic la pacienții cu DID (12)

1. Anamneza completă și examenul fizic minuțios înainte de începerea programului de exerciții; evaluarea gradului de control glicemic și a complicațiilor
2. Prescrierea unor eforturi moderate și progresive
3. Utilizarea autocontrolului glicemic pentru aprecierea răspunsului individual în diverse circumstanțe, în vederea aprecierii necesității unor modificări ale insulinoterapiei sau dietei înaintea exercițiului
4. Încurajarea pacientului de a planifica exerciții în perioada postprandială, cu șansa ameliorării controlului metabolic
5. Sfătuirea diabeticului de a nu depune efort fizic în perioade ce coincid cu vârfurile de acțiune ale insulinei
6. Convingerea bolnavului de a nu folosi ca sediu al injecțiilor de insulină extremitățile solicitate în efort
7. Avertizarea diabeticului asupra posibilității de apariție a hipoglicemiilor cu orar tardiv după exerciții

Scanned with OKEN Scanner

Respectarea acestor precepte face din exercițiul fizic un factor terapeutic într-adevăr semnificativ și nepericulos.

În concluzie, o dată cu îmbogățirea cunoștințelor asupra controlului glicemic în cursul și după exercițiul fizic și datorită posibilității practice de a obiectiva reacțiile glicemice ale fiecărui copil, oscilațiile mari ale glicemiei în această situație pot fi prevenite. Folosit cu precauție, exercițiul de durată poate deveni acea piatră unghiulară foarte necesară pentru echilibrarea diabetului copilului și prevenirea macroangiopatiei ulterioare.

Din aceste motive, copiii și adolescenții diabetici trebuie încurajați în practicarea exercițiilor fizice, fiind necesar ca prescrierea regulată și cuantificată din punct de vedere al consumului energetic să devină un act medical curent (5), cel puțin în viitorul apropiat.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. DEVLIN, J. T., *Insulin action after exercise in diabetic and nondiabetic subjects,* In: Rifkin H., Colwell, J. A., Taylor, S. I., *Diabetes 1991 – Proceedings of the 14th IDF Congr. Washington D.C.,* 1991, Excerpta Medica, Amsterdam, 1991, 237–240.
2. GOODYEAR, L. J., SMITH, R. J., *Exercise and diabetes,* In: Kohn, C. R., Weir, G. C., *Joslin's Diabetes Mellitus,* 13th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, 451–457.
3. GREENE, S. A., THOMPSON, C., *Exercise,* In: Kelnar, C. J. H., *Childhood and adolescent diabetes,* Ed. Chapman & Hall Medical/London, 1994, 283–293.
4. HORTON, E. H., *Exercise,* In: Lebovitz, H. E., *Therapy for diabetes mellitus and related disorders,* IInd ed., Amer. Diab. Ass., 1994.
5. LARSSON, Y. *Physical exercise and juvenile diabetes-summary and conclusions.* Acta Ped. Scand. (suppl.), 1980, 283, 120–122.
6. LORENZINI, F., *Exercise physique et diabète.* In: *11eme Symposium International de Diabétologie Seviile (Espagne),* 14–16. 12. 1991, Excerta Medica, Amsterdam, 334–339.
7. SATO, Y., OSHIDA, Y., OHSAWA, I. et al., *Value of exercise in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus,* In: Rifkin, H., Colwell, J. A., Taylor, S. I., *Diabetes 1991 – Proceedings of the 14th IDF Congr. Washington D.C.,* 1991, Excerpta Medica, Amsterdam, 1991, 241–244.
8. STRATON, R., WILSON, D. P., ENDRES, R. C. et al., *Improved glycemic control after supervised 8 weeks exercise program in insulin-dependent diabetic adolescents,* Diabetes Care, 1987, 10, 589.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

MONITORIZAREA ŞI DISPENSARIZAREA COPILULUI ŞI ADOLESCENTULUI DIABETIC

Stuart Brink, Elena Negoescu

I. INTRODUCERE

Monitorizarea copilului şi a adolescentului cu diabet zaharat insulinodependent (DID) constă din *autocontrolul* efectuat la domiciliu (în care este implicată întreaga familie) şi din *dispensarizarea* prin cabinetul din ambulator, ce urmăreşte, prin implicarea activă a întregii echipe multidisciplinare, rezolvarea problemelor complexe induse de sau asociate acestei boli, precum şi identificarea precoce şi tratamentul complicaţiilor sale cronice (11). Autocontrolul este dependent în mare măsură de resursele financiare ale familiei şi de interesul acordat de către societate pentru asigurarea celor necesare monitorizării. În SUA, unde sistemul de stat şi privat de asigurări este complicat, uneori haotic, numeroşi copii rămân lipsiţi de echipamentul necesar autocontrolului sanguin sau urinar. În alte ţări ale lumii, în care asigurările de sănătate se află în subordinea directă a guvernului, există o mai mare siguranţă în acest sens. Totuşi, şi aici, în zonele cu resurse financiare reduse, echipamentele necesare nu sunt disponibile întrucât sunt foarte scumpe şi nu pot fi cumpărate cu moneda naţională, neconvertibilă pe piaţa externă.

II. CONTROLUL URINAR LA DOMICILIU

Acesta poate fi clasificat în funcţie de costul său şi de modalitatea prin care se efectuează în: *foarte ieftin,* prin folosirea reactivului Benedict, ce determină semicantitativ glicozuria; *ieftin,* bazat pe utilizarea tabletelor Clinitest

R, mai uşor de efectuat (nu necesită încălzirea urinei) şi *costisitor,* utilizând bandeletele cu glucozoxidază. Prezenţa cetonuriei poate fi apreciată cu ajutorul comprimatelor sau pulberilor ce conţin nitroprusiat de sodiu sau al testelor semicantitative, care dozează prezenţa acetonei sau a acetocetatului urinar. În tabelul I, sunt prezente numeroase metode disponibile la ora actuală.

Tabelul I

Sisteme de control urinar

Glucoza	Soluţie Benedict	Ieftină, procedură dificilă, implicând fierberea şi determinarea colorimetrică
	Tablete ce detectează glucoza	Dozare semicantitativă colorimetrică în eprubetă, utilizând 5 sau 2 picături de apă şi eşantionul de urină (Bayer Clinitest R)
	Bandeletele cu glucozo-xidază	Având denumiri variate: Diastix, Diabur, Testape R etc., ele realizează o reacţie colorimetrică semi-cantitativă prin introducerea în eşantionul de urină
Corpii cetonici	Pudra cu nitroprusiat sau tabletele Acetest R	Metode semicantitative colorimetrice
	Bandeletele reactive	De pildă, Ketostix etc., reacţie colorimetrică semi-cantitativă
Ambele	Glucoză şi corpi cetonici	Diverse denumiri: Ketodiastix R, Ketodiabur şi dublă reacţie colorimetrică semicantitativă

Controlul urinar zilnic, prin una din modalităţile expuse anterior, rămâne baza monitorizării DID, până în momentul în care asigurările de sănătate private sau de stat, sau resursele financiare familiale vor reuşi să realizeze condiţiile necesare monitorizării glicemiei, deziderатul ideal.

1. Controlul glicozuriei

Deşi concentraţia glucozei sanguine nu poate fi estimată exclusiv pe baza glicozuriei, totuşi, cea din urmă poate fi folosită în scopul aprecierii aproximative a echilibrului metabolic şi al ajustării dozelor de insulină. Este important de reamintit că „pragul renal" la care apare glicozuria este de 140–180 mg% (7,8–9 mmol/l) şi că valoarea acesteia estimează concentraţia glucozei sanguine între două micţiuni succesive. Cu cât copilul este mai mic, cu atât pragul renal pentru glucoză este mai scăzut. Dacă controlul glicemic este apreciat exclusiv pe baza testării urinare, atunci un echilibru bun înseamnă un număr cât mai mare de glicozurii negative, dar cu evitarea episoadelor de hipoglicemie. Realizarea acestor obiective este dificilă, întrucât absenţa glicozuriei nu înseamnă, în mod obligatoriu, o glicemie normală, ci numai o valoare a acesteia situată sub pragul renal individual.

Scanned with OKEN Scanner

Programul de testare al glicozuriei trebuie să includă cercetarea prezenței acesteia în eșantioane de urină obținute din câte două micțiuni dinaintea micului dejun, a cinei și a gustării de dinainte de culcare (precum și a mesei de prânz, ori de câte ori este posibil).

Glicozuria din prima (singura, eventual) golire a vezicii estimează valoarea glicemiei în perioada scursă de la micțiunea anterioară, în timp ce aceea provenită din cumulul de la două micțiuni dă indicații asupra concentrației glucozei sanguine în cele 45 de minute anterioare celei de-a doua eliminări. Prima micțiune este, probabil, mai ușor de recoltat, dar urina cumulată este mai utilă terapiei. Glicozuriile obținute trebuie notate în permanență în caietul de tratament, pentru a fi folosite atât la adaptarea tratamentului insulinic, cât și la planificarea meselor și a activității fizice. Recoltarea periodică de eșantioane urinare „în bloc" (nedivizate) este esențială și pentru identificarea acelor intervale din zi și noapte în care apare în mod constant glicozuria (mic dejun-prânz, prânz-cină, cină-culcare sau în cursul nopții).

În cazul copiilor foarte mici este suficientă stoarcerea scutecelor pentru a obține câteva picături de urină în perioadele indicate mai sus, metodă dificilă și nu foarte fiabilă, dar singura posibilă. Pe măsură ce copilul crește și devine capabil să-și controleze micțiunile, se vor reduce și posibilitățile de eroare.

Caietul de tratament trebuie actualizat și completat cu acuratețe pentru a reflecta cu claritate „patternul" (modelul, ciclul zilnic) al glicozuriei. Acesta va fi analizat cel puțin o dată pe săptămână și, în funcție de el, vor fi efectuate ajustările necesare în ceea ce privește activitatea fizică, dozele de insulină și meal-planning-ul, în scopul negativării glicozuriei. Fără studierea sa în acest fel, testarea urinară a glucozei este inutilă. Acest indicator a fost folosit, sub forma prezentată, cu zeci de ani înaintea introducerii monitorizării glicemice și este încă extrem de folositoare familiilor și copiilor cu DID. Totuși, conceptul pe care îl presupune este foarte abstract și necesită cunoștințe ferme despre oscilațiile glicemiei în funcție de diferitele cantități și tipuri de alimente, despre efectul, uneori neașteptat, al exercițiului fizic, precum și despre eficiența insulinei administrate, cu variațiile sale proprii. Caietele de tratament în culori, care subliniază diferit rezultatele negative și pe cele intens pozitive, ca și prezentarea grafică sub formă de linii și coloane sunt foarte utilie în identificarea uzuală a tendințelor de creștere a concentrației glucozei urinare.

2. Testarea cetonuriei

Cetonuria indică faptul că organismul apelează la energia furnizată de oxidarea lipidelor. Ea este întâlnită, în mod obișnuit, în condiții de înfometare (post), precum și la persoanele cu DID în situațiile caracterizate prin deficit insulinic marcat. În momentul diagnosticului, cetonuria este semnalul de alarmă pentru cetoacidoză și chiar pentru moarte. Ea precedă decompensarea metabolică severă atunci când, în cursul evoluției DID, apar infecții virale sau bacteriene, stări de stres sau sunt necesare intervenții chirurgicale de urgență. Omiterea administrării insulinei sau injectarea, din diverse motive, a unei doze insuficiente, induc, de asemenea, cetoză și cetoacidoză. Majoritatea medicilor

Scanned with OKEN Scanner

recomandă monitorizarea de rutină a cetonuriei dimineața la sculare, ca indicator al unei posibile hipoglicemii nocturne, în timp ce alții o văd utilă numai în cursul „zilelor de boală" (sick-days), când necesarul insulinic crește de obicei și este reflectat de prezența hiperglicemiei și a glicozuriei. Determinarea se bazează pe utilizarea pulberii și comprimatelor ce conțin nitroprusiat de sodiu sau a bandeletelor reactive (vezi tabelul I), în funcție de disponibilități. Autorul recomandă ca, în cazul copiilor ce își efectuează exclusiv autocontrolul urinar, testarea cetonuriei să se realizeze ori de câte ori există suspiciunea unei boli acute concomitente, precum și atunci când glicozuria depășește 2–5 g/100 ml. Aceasta va permite identificarea bolilor care fac necesară creșterea dozelor și a numărului injecțiilor (faringite virale, viroze respiratorii și gastroenterale, de exemplu), precum și a acelor subiecți cu deficit insulinic cronic, indus fie prin omiterea administrării (în mod excepțional prin lipsa insulinei), fie prin prescrierea unei doze insuficiente.

Unul din cele mai serioase pericole ale monitorizării exclusiv glicemice este pierderea deprinderilor necesare testării cetonuriei. De aceea, mulți diabetologi recomandă aprecierea acesteia în fiecare dimineață, atât pentru evitarea pericolului cetoacidozei, cât și pentru formarea obișnuinței de a efectua acest control (4). Alte centre, inclusiv NEDEC, sugerează că testarea cetonuriei este necesară ori de câte ori valorile glicemiei sunt constant crescute, precum și în situațiile când afecțiuni intercurente sau stări de stres supraadăugate pot influența echilibrul glicemic.

III. MONITORIZAREA GLICEMIEI LA DOMICILIU DIN SÂNGELE CAPILAR (AUTOCONTROLUL GLICEMIC)

Posibilitatea determinării rapide a glicemiei din sângele capilar a revoluționat în anii 1970–1980 strategia tratamentului DID. La ora actuală sunt în curs de cercetare tehnici bazate pe radiații infraroșii care, pe măsură ce vor fi perfectate, vor oferi șansa testării glicemiei fără prelevarea picăturii de sânge. Autocontrolul glicemic este mult superior celui urinar în aprecierea hipo-, normo- și a hiperglicemiei. El oferă posibilitatea stabilirii cu claritate a valorilor dorite ale glicemiei și a etapelor necesare realizării și menținerii unui control glicemic foarte bun („tighter"), bazându-se pe motivația copilului, a familiei sale și a întregii echipe terapeutice.

Bineînțeles că monitorizarea glicemică este mult (chiar incredibil) mai costisitoare decât cea urinară, dar este absolut necesară unui echilibru metabolic bun, care s-a dovedit a reduce riscul complicațiilor specifice DID cu 36–71% pe parcursul a 10 ani de urmărire, fapt demonstrat de DCCT (6). Rezultatele au fost similare atât pentru adolescenți cât și pentru adulți, astfel încât recomandarea realizării și menținerii normoglicemiei (sau aproape) rămâne valabilă, indiferent de vârstă și impune căutarea de mijloace financiare

Scanned with OKEN Scanner

acolo unde ele încă nu există. Analiza cost-beneficiu extrapolată celor mai mici pacienți participanți la DCCT sugerează că îmbunătățirea controlului glicemic este importantă și în cazul acestora pentru prevenirea sau întârzierea apariției devastatoarelor complicații microangiopate retiniene, renale și nervoase (8).

Dacă autocontrolul urinar este dificil de efectuat și insuficient de exact, depinzând de numeroși factori nespecifici, precum aportul lichidian, diureza, pragul renal individual, interferența cu alte substanțe (aspirină, antibiotice etc.), monitorizarea glicemiei din sângele capilar este mai costisitoare, dar mult mai exactă, cu toate că nu oferă decât informații disparate, de la minut la minut sau de la oră la oră, referitoare la valoarea din momentul determinării. Dacă însă dozarea este efectuată frecvent, ea poate să identifice anumite tendințe sau modele („pattern") ale glicemiei, ce pot contribui la ajustarea dietei, a exercițiului fizic sau/și a dozelor de insulină, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic. În multe țări aceasta a devenit metoda standard de monitorizare (4), chiar dacă este mai scumpă. Se poate efectua cu ajutorul bandeletelor reactive produse de către Boehringer-Mannheim (Chemstrip BG R sau 20–800 R), care, pentru economie, pot fi tăiate în lungime în două sau chiar trei teste mai subțiri (caz în care și picătura de sânge necesară va fi mai mică), culoarea fiind apreciată vizual.

Valoarea glicemiei poate fi obținută cu exactitate cu ajutorul unor aparate speciale, denumite glucometre, majoritatea produse de o mulțime de firme, dintre care, în România, cel mai frecvent este folosit Refloluxul (Boehringer). Glucometrele necesită folosirea de bandelete întregi, iar rezultatele se notează în caietul de tratament și devin elemente esențiale pentru identificarea tendințelor spre hiper-, hipo- sau normoglicemie și, prin analiza acestora, pentru îmbunătățirea echilibrului glicemic.

Monitorizarea glicemiei poate fi complementară celei urinare (dacă resursele financiare sunt limitate) sau poate înlocui complet testarea glicozuriei (dar nu și a cetonuriei), dacă bandeletele reactive sunt disponibile. Nu există argumente științifice care să susțină superioritatea aprecierii vizuale comparativ cu cea oferită de glucometre, deși, empiric, se consideră că aceasta din urmă este mai exactă. Este de înțeles tendința ca, atunci când rezultatul colorimetric indică, de pildă, o glicemie cuprinsă între 120 și 180 mg%, să se înregistreze valoarea dorită din punct de vedere psihologic (150 mg%, mai aproape de normal, sau către limita superioară). Glucometrele nu sunt supuse acestor „erori"; totuși, și în aceste cazuri „manipularea" rezultatelor în scopul obținerii valorii dorite este posibilă. La NEDEC se evită utilizarea termenilor de „control bun" sau „rău" întrucât semnificația acestor cuvinte poate fi interpretată inadecvat de copilul diabetic sau de familia sa.

Este preferabilă folosirea unei terminologii cu o încărcătură emoțională mai redusă, ca de pildă „valori mai mari" sau „mai mici", în speranța obținerii unor rezultate cinstite. Copilul și mai ales adolescentul care este adesea criticat pentru că nu are un echilibru metabolic corespunzător poate învăța extrem de

Scanned with OKEN Scanner

ușor cum să „producă" valori „mai bune", de pildă prin diluarea eșantioanelor de urină cu apă, prin notarea rezultatelor în caietul de tratament fără să-și mai facă testul sau prin citiri false ale glicozuriilor. În acest sens, determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}) este extrem de valoroasă în aprecierea echilibrului glicemic pe perioada celor 4–8 săptămâni anterioare, depistând și eventualele „manipulări" ale rezultatului autocontrolului glicemic și/sau urinar. Bandeletele pentru dozarea glicemiei pot fi puse în contact cu alte lichide decât sângele (alcool, salivă etc.), permițând obținerea de date false, manipulate.

Interpretarea pattern-ului glicemic este, adesea, o problemă importantă a programului de monitorizare. Atitudinea pro-activă (sau preventivă) față de efectul alimentației, al variațiilor activității fizice și a dozelor de insulină este un concept extrem de abstract și greu de învățat, fiind vorba despre factori multipli care se modifică simultan. Cu cât deciziile sunt mai complicate, iar șansele de succes mai mici, cu atât este mai mare riscul ca persoana implicată să renunțe la autocontrol și să-și „dreagă" singură rezultatele obținute, pentru a arăta mai bine decât în realitate.

Cele mai recente glucometre au nu numai capacitatea de a memora 10–20 de valori, dar și momentul și ora la care au fost efectuate 250–300 de determinări, facilitându-se, în acest fel, analiza grafică a tendințelor glicemiei. Unele aparate au chiar și posibilitatea de a codifica intensitatea exercițiului fizic, a măsurii în care cantitatea de alimente ingerată este adecvată sau nu, precum și a dozei de insulină. Analiza computerizată a datelor pe care le-au înregistrat este cea mai modernă metodă de a aprecia ciclul controlului glicemic, însă și ea este dependentă de efectuarea de către copil sau familia sa a numeroase determinări și de abilitatea lor de a înțelege modalitatea de exprimare a rezultatelor sub formă de coloane, linii sau grafice circulare. Deși numeroase familii din țările occidentale au la dispoziție computere personale și aparate de dozare dotate cu memorie, puține le folosesc cu adevărat eficient. Asociațiile de diabetici conectate rețelei Internet dispun de programe gratuite, pe care numeroase companii producătoare de glucometre le oferă în acest mod, capabile să analizeze datele. La NEDEC noi recomandăm folosirea la domiciliu a glucometrelor dotate cu memorie și, cu ocazia fiecărei vizite, datele înregistrate sub formă de hărți sau grafice sunt analizate de către computer în absența pacientului; copii ale acestora pot fi înmânate pacientului spre a le studia la domiciliu. Peste 99% din pacienții NEDEC folosesc asemenea aparatură cu memorie, utilă pentru verificarea din cabinetul de consultație.

Prezentarea pe monitor, în culori, a valorilor glicemiei este mai atrăgătoare și mai utilă în motivarea modificărilor necesare ale dozei de insulină, alimentației sau exercițiului fizic. Pacienții recunosc că nu sunt atrași de testarea frecventă și de notarea rezultatelor în caietul de tratament. Unii ne relatează că sunt dezamăgiți să constate că nu sunt bine echilibrați, pentru că știu cât de dificilă este îmbunătățirea echilibrului metabolic. Alții ne mărturisesc sincer că nu reușesc să-și analizeze rezultatele, în ciuda testărilor frecvente, a

Scanned with OKEN Scanner

timpului și efortului depus în acest sens de echipa medicală. Mulți nu își notează valorile în caietul de tratament și nu le studiază niciodată. Folosirea acestor glucometre dotate cu memorie a redus (deși nu a eliminat) numărul rezultatelor falsificate, a caietelor „uitate acasă" sau inexistente.

Tabelul II

Programe de monitorizare (după Brink, 1995)

	Mic dejun	După micul dejun	Prânz	Gustarea de după amiază	Cină	La culcare	9–11 p.m. (21–23.00)	1–3 a.m.	4–6 a.m.
Urinar	uG		uG		uG	uG			
Urinar zilnic și glicemic 1 dată pe lună	uG		uG	uG	uG	uG			
Glicemie (de 4 ori pe zi)	BG		BG		BG	BG			
Glicemie (de 5 ori pe zi)	BG		BG	BG	BG	BG			
Profil glicemic (în zilele de boală=sick days)	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG	BG

BG=blood glucose (glicemie)
uG=-urinary glucose (glicozuria)

În prezent există programe de monitorizare diverse (tabelul II), greu practicabile datorită costului lor extrem de ridicat. Cu toate acestea, tot mai mulți copii din întreaga lume beneficiază de astfel de programe. Declarația de la Kos, ISPAD, 1993 (1) și Ghidul Consens ISAD, OMS, și IDF din 1995 (9) recomandă ca monitorizarea glicemică a copiilor cu DID să devină posibilă în întreaga lume, prin măsuri adecvate ale guvernelor și agențiilor de asigurări care se ocupă cu problemele de sănătate.

Oricum, numărul minim de determinări urinare sau glicemice este de două (dimineața, înaintea micului dejun și înainte de cină), momente în care părinții vor trebui să ia deciziile necesare cu privire la doza de insulină rapidă și/sau la cantitatea de glucide ce trebuie ingerate, în funcție de tipul activității din următoarele ore. Multe familii efectuează testări mai frecvente și, în acest fel, își însușesc tehnica analizei rezultatelor obținute și a ajustării zilnice a alimentației sau a dozelor de insulină, în scopul prevenirii hipo- sau hiperglicemiei. În peste 15 ani, de când monitorizarea intensivă a glicemiei din

Scanned with OKEN Scanner

sângele capilar este recomandată, nu s-au constatat complicaţii locale de tipul celulitei, a abceselor sau a formării excesive de calus, iar atunci când acestea au apărut ele s-au datorat tehnicii inadecvate sau igienei deficitare.

Obiectivele iniţiale ale acestor programe constau în normalizarea glicemiei fără creşterea riscului hipoglicemiei; un prim pas poate fi reprezentat de obţinerea unor valori de 150–240 mg%, cu reducerea lor ulterioară către 100 mg%. Concentraţii cvasinormale, de 60–90 mg% preprandial, 130–160 mg% la 1–2 ore postprandial şi 70–90 mg% la mijlocul nopţii, sunt dificil de obţinut, chiar şi în condiţii de cercetare. De aceea, obiectivele stabilite teoretic trebuie individualizate şi concepute în mod practic, întrucât nu toţi subiecţii vor fi capabili să realizeze un perfect control metabolic. De fapt, o dată terminată „luna de miere", sunt rari acei părinţi care vor continua să depună eforturi intense pentru a repurta asemenea succese. Dacă apar episoade frecvente de hipoglicemie, obiectivele trebuie redefinite pentru a se evita recurenţa acestora.

Noi recomandăm de obicei ca insulina de dimineaţă să fie administrată la nivelul feselor, cea de la ora prânzului în abdomen, iar cea din cursul serii în braţe sau coapse, pentru a reduce diferenţele în absorbţia insulinei, cauzate de schimbările locului de injectare.

Strategia noastră uzuală constă în îmbunătăţirea iniţială a glicemiilor preprandiale, pentru ca numai după aceea să se acţioneze asupra controlului glicemic nocturn. În final, dacă aceste obiective sunt realizate, se va insista asupra excursiilor glicemice postprandiale.

Aceste scopuri sunt îndeplinite prin notarea meticuloasă a rezultatelor zilnice, modificarea dozelor, a orarului, a sediului injecţiilor, a meselor şi a gustărilor, precum şi printr-o testare frecventă.

Cu cât numărul determinărilor este mai mare, cu atât şansele realizării unui control glicemic bun cresc, cu condiţia analizei rezultatelor obţinute şi a luării deciziilor ce decurg din studiul lor. Aşa cum a demonstrat-o DCCT, educaţia este singura modalitate de realizare a acestui deziderat.

Monitorizarea în cabinetul din policlinică

Orice echipă de îngrijire a DID este datoare să ofere pacientului toate informaţiile necesare autocontrolului şi tratării bolii la domiciliu, dar în acelaşi timp trebuie să conceapă un program de evaluare a cunoştinţelor dobândite, de apreciere a modului cum au fost acestea asimilate, a aspectelor ce vor fi modificate sau asupra cărora trebuie insistat.

Programul iniţial de educaţie începe la scurt timp după diagnostic şi urmăreşte însuşirea de către pacienţi şi/sau părinţii acestora a noţiunilor de bază privitoare la tratamentul DID. Instrucţia este apoi aprofundată prin reluarea şi discutarea celor mai importante teme, individualizate în funcţie de adresant (copil, adolescent, familie). După aceea, sunt necesare discuţii periodice pe teme mai vechi (re-educaţie), referitoare la tehnici noi (de pildă, atunci când se face saltul de la însuşirea deprinderilor necesare testării urinare la cele utile monitorizării glicemice), sau informaţii de ultimă oră (reducerea aportului proteic în scopul prevenirii nefropatiei, a lipidelor saturate etc.).

În tabelul III este prezentat un astfel de program de educaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Program de educație

Data						
Inițialele						
Acțiuni necesare supraviețuirii						
Contactarea echipei						
Administrarea insulinei			Apoi, cel puțin o dată la 4 vizite			
Amestecul insulinelor			Apoi, cel puțin o dată la 4 vizite			
Cinetica insulinei			Apoi, cel puțin o dată la 4 vizite			
Locurile de injecție			La fiecare vizită			
Testarea urinară			Apoi, cel puțin o dată la 4 vizite			
Testarea glicemică			Apoi, cel puțin o dată la 4 vizite			
Planificarea alimentației			Apoi recapitulare anuală			
Conținutul alimentației			La fiecare vizită			
Calculul glucidelor			Apoi recapitulare anuală			
Reducerea aportului proteic			Apoi recapitulare anuală			
Proteine seara (la culcare)			Apoi, cel puțin o dată la 4 vizite			
Reducerea grăsimilor saturate			Apoi recapitulare anuală			
Efectele exercițiului			Apoi verificare anuală			
Simptomele de hipoglicemie			La fiecare vizită			
Prevenția hipoglicemiei			La fiecare vizită			
Glucagonul			Apoi recapitulare anuală			
Identificarea urgențelor			La fiecare vizită			
Rezultatele de laborator			Anual			
Aspectele psihosociale			La fiecare vizită			
Educația aprofundată						
Insulina						
Monitorizarea						
Planificarea alimentației						
Exerciții practice						
Prevenția hipoglicemiei						
Tratamentul hipoglicemiei						
Identificarea urgențelor						

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III (continuare)

Data						
Inițialele						
Ghidul „zilelor de boală"						
Complicațiile						
Prevenirea / stoparea fumatului						
Monitorizarea de laborator						
Noutăți / Membrii asociațiilor de diabet						
Recapitulare / Verificări						
Tehnica administrării insulinei						
Cinetica insulinei						
Monitorizarea urinară						
Monitorizarea glicemiei						
Verificarea glucometrelor						
Planificarea alimentației						
Calcularea glucidelor						
Reducerea proteinelor						
Proteine seara (la culcare)						
Reducerea lipidelor saturate						
Adaptarea activității fizice						
Efectele exercițiului						
Prevenția și tratamentul hipo-glicemiei						
Identificarea urgențelor						
Ghidul „zilelor de boală"						
Examenul oftalmologic anual						
Microalbuminuria anual						
Tensiunea arterială						
Profilul lipidic anual						
Funcția tiroidiană anual						
Anamneza familială anual						
Prevenția / stoparea fumatului						

Scanned with OKEN Scanner

IV. MONITORIZAREA ALTOR FENOMENE

1. Creşterea

Înălţimea şi greutatea trebuie măsurate cel puţin o dată la patru vizite, comparându-se valorile obţinute cu cele înscrise pe hărţile creşterii normale şi apreciindu-se eventualele deviaţii. Adesea acest parametru este considerat un indicator global al stării de sănătate. Tulburările de creştere pot fi cauzate de un control glicemic extrem de nesatisfăcător realizat printr-un deficit insulinic marcat. Hărţile pot identifica şi prezenţa altor boli asociate diabetului, ca celiakia şi hipotiroidismul.

2. Limitarea mobilităţii articulare (LMA) (3)

Aprecierea mobilităţii articulare este un examen clinic uşor de efectuat şi deloc costisitor, considerându-se că LMA reprezintă un factor de risc asociat apariţiei complicaţiilor microvasculare şi neuropate ale diabetului dezechilibrat. Testul se efectuează prin solicitarea copilului sau adolescentului să adopte poziţia „rugăciunii", cu palmele lipite şi antebraţele paralele cu solul. Vor fi notate aspectul tegumentelor (ce poate fi prea „rigid"), limitarea mişcărilor din articulaţiile degetelor (cu dificultate în realizarea poziţiei), posibilitatea de extensie sau flexie completă a pumnului şi coatelor, mişcările de lateralitate ale gâtului şi capacitatea de flexie a coloanei vertebrale. În general, LMA nu este observată înainte de pubertate, dar poate constitui la copiii şi adolescenţii cu DID unul din primele semne ale riscului apariţiei retinopatiei, nefropatiei, neuropatiei, hipertensiunii arteriale şi, eventual, a accidentului vascular cerebral şi a infarctului miocardic acut la vârstă tânără. Mecanismul probabil al LMA se referă la glicozilarea colagenului, ce conduce la reducerea elasticităţii tegumentului mâinilor, degetelor şi al altor articulaţii. Aceste modificări pot fi similare celor apărute la nivelul membranelor bazale ale vaselor retiniene, cu blocarea sau pierderea de proteine şi colesterol în retină (întâlnite în retinopatia neproliferativă şi proliferativă), precum şi ale microcirculaţiei renale, conducând la apariţia microalbuminuriei şi a proteinuriei.

Clasificarea LMA după Rosenbloom (12), în funcţie de gravitatea acesteia, cuprinde trei stadii: a) mobilitate articulară normală sau induraţie tegumentară; b) limitare uşoară şi c) severă. Brink şi Starkman (13) propun modificarea acesteia în şase stadii: 0 – normal; 1 – indurare tegumentară fără limitare articulară; 2 – limitarea mişcării de apropiere a degetelor V; 3 – stadiul 2 plus limitarea mişcării de apropiere a oricăror alte degete; 4 – limitarea mişcărilor degetelor şi a extensiei cotului; 5 – afectarea altor articulaţii (gât, coloană). Orice pacient cu LMA trebuie evaluat complet, educat şi informat cu privire la semnificaţia acesteia, instituindu-se tratamentul insulinic intensiv în scopul corectării hiperglicemiei cronice şi al reducerii pericolului complicaţiilor asociate.

Scanned with OKEN Scanner

3. Determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA_1)

Componenta cea mai importantă a hemoglobinei glicozilate este HbA_{1c} care reprezintă 4–6% din hemoglobina totală și poate fi măsurată prin metode rapide, simple și specifice. Hb glicozilată totală HbA_1 ce însumează, pe lângă HbA_{1c}, și alte fracțiuni, are valoarea normală cuprinsă între 5,5 și 7,5%. În majoritatea cazurilor HbA_{1c} este cu aproximativ 1–1,5% mai mică decât HbA_1 totală.

De o mare importanță este asigurarea unui control asupra calității determinărilor proteinelor glicozilate (în special HbA_{1c}), astfel încât interpretarea rezultatelor să fie exactă (7); cel mai recent progres în domeniu este constituit de apariția unor metode de testare rapidă a Hb glicozilate, în câteva minute de la obținerea probei de sânge, care pot fi utilizate cu maximă încredere, în cabinetul de policlinică. Rezultatele sunt comunicate imediat pacientului și familiei sale, contribuind la identificarea subiecților cu control adecvat cât și a acelora care au nevoie în continuare de asistență pentru însușirea cunoștințelor necesare îngrijirii diabetului la domiciliu.

Dacă situația financiară permite, HbA_1 sau HbA_{1c} vor fi evaluate o dată la fiecare 3 luni, iar dacă se optează pentru un tratament intensiv, ele pot fi determinate și mai frecvent, pentru demonstrarea modificărilor globale ale glicemiei. Valorile obținute prea apropiate de cele normale, la pacienții care nu se mai află în perioada de remisiune, sugerează o frecvență mare a hipoglicemiilor, ceea ce implică ajustarea corespunzătoare a terapiei.

4. Hiperlipidemia

Tulburările lipidice sunt frecvente chiar la copiii și adolescenții cu DID. Cu cât hiperglicemia este mai accentuată și mai prelungită, cu atât crește posibilitatea descoperirii unor anomalii ale parametrilor lipidici (LDL, HDL, colesterol total și trigliceride). Valorile trigliceridelor cresc după fiecare masă (precum și după accese de hipo- sau hiperglicemie), astfel încât aprecierea corectă a acestora este posibilă numai după o perioadă de post de 10–12 ore. Din rațiuni practice, pentru ca pacienții cu DID să nu fie nevoiți să-și întârzie micul dejun, recoltarea trebuie să aibă loc în jurul orei 7–8 a.m., fără ca subiectul să fie obligat să renunțe la gustarea de dinainte de culcare. LDL poate fi măsurat direct (însă metodele sunt extrem de costisitoare) sau poate fi calculat cu formula următoare:

LDL=colesterol total – HDL colesterol – trigliceride: 5.

Valorile normale ale parametrilor lipidici la copii și adolescenți sunt mai mici decât cele ale adulților, în jur de 110 mg% pentru LDL și de 170 mg% pentru colesterolul total. Depistarea unor cifre mai mari este un semn că pacienții respectivi necesită o îmbunătățire a controlului glicemic prin intensificarea tratamentului insulinic, rediscutarea alimentației, creșterea activității fizice și cercetarea amănunțită a istoricului familial de hiperlipidemie. Acesta din urmă poate să releve prezența hipercolesterolemiei, a infarctului miocardic prematur, a arteriopatiei sau a accidentului vascular cerebral la rudele

Scanned with OKEN Scanner

subiecţilor investigaţi. Ameliorarea echilibrului glicemic trebuie să reprezinte măsura esenţială în tratamentul anomaliilor lipidice, dar dacă aceasta nu poate fi realizată satisfăcător sau dacă, în ciuda îmbunătăţirii sale, parametrii lipidici nu se modifică în mod esenţial, medicaţia hipolipemiantă de tipul colestiraminei, a colestipolului şi a gemfibrozilului etc., trebuie instituită chiar şi la copiii şi adolescenţii cu DID. Deşi gemfibrozilul este considerat în principal un agent ce reduce în special hipertrigliceridemia, el are rezultate bune şi în tratamentul pacienţilor cu hipercolesterolemie.

5. **Microalbuminuria**

Insuficienţa renală apare la cel puţin 30% din subiecţii diagnosticaţi cu DID în copilărie sau adolescenţă. O dată ce valorile creatininei şi ale clearance-ului său încep să scadă, acestea sunt ireversibile şi numai transplantul renal sau dializa pot îndepărta momentul deznodământului fatal. În ultimii ani a apărut posibilitatea dozării precise a cantităţii minime de albumină urinară, denumită „microalbuminurie", cu ajutorul unor metode radioimunologice (RIA) sau al tehnicii ELISA. Nu se cunoaşte cu certitudine valoarea exactă a microalbuminuriei de la care apariţia hipertensiunii arteriale, a proteinuriei persistente şi a insuficienţei renale este inevitabilă, dar studiile prospective au demonstrat că aceasta este de aproximativ 20–30 μg/minut, fie în urina recoltată pe perioada a 24 de ore, fie în cea din cursul nopţii, fie în cea spontană. Este utilă, în acest sens, şi valoarea raportului albumină/creatinină din urina spontană. Screeningul microalbuminuriei se poate efectua astăzi cu ajutorul bandeletelor urinare semicantitative şi confirmat prin dozările RIA şi ELISA. Odată certificată prezenţa acesteia, prin trei rezultate patologice, trebuie instituite toate măsurile necesare îmbunătăţirii controlului glicemic şi corectată planificarea alimentaţiei în scopul reducerii aportului proteic. Trebuie luată în considerare, de asemenea, introducerea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, de tipul captoprilului, enalaprilului şi al lisinoprilului, chiar în absenţa hipertensiunii arteriale, întrucât aceştia reduc hiperfiltrarea renală şi microalbuminuria, fără să modifice în mod esenţial valorile tensionale. Microalbuminuria persistentă şi semnificativă nu este prezentă, de obicei, înaintea pubertăţii, iar după instalarea acesteia este necesar screeningul anual, cu verificarea rezultatelor patologice prin tehnici mai specifice şi mai sensibile.

6. **Dispensarizarea oftalmologică**

Examinarea oftalmologică (5) trebuie efectuată de către un specialist cu preocupări în retinopatia diabetică, cel puţin o dată la fiecare 6 luni, iar după pubertate, anual. Aceasta va permite identificarea cataractei diabetice, precum şi a celor mai precoce semne de retinopatie ce implică adoptarea unei atitudini terapeutice adecvate. Screeningul poate fi efectuat prin examinarea standard, prin pupila nedilatată; angiografia cu fluoresceină va fi rezervată cercetării sau acelor cazuri la care, în ciuda realizării midriazei şi a obţinerii fotografiei fundului de ochi, informaţiile sunt insuficiente. Tratamentul intensiv al hiperglicemiei, al

Scanned with OKEN Scanner

hipertensiunii arteriale, nefropatiei şi hiperlipidemiei trebuie, bineînţeles, instituit de urgenţă. Întrucât s-a raportat o agravare iniţială a retinopatiei pre-existente o dată cu intensificarea controlului glicemic (10), orice încercare de ameliorare dramatică a acestuia trebuie precedată de evaluarea retiniană „de pornire" şi urmată de monitorizarea atentă.

7. Anomaliile tiroidiene

Acestea sunt prezente adeseori la copiii, adolescenţii şi adulţii cu DID, ca şi la cei cu diabet zaharat neinsulinodependent. Se consideră că asocierea lor este un argument în favoarea naturii autoimune a DID. În timp ce copiii foarte mici prezintă rareori asemenea anomalii tiroidiene, la cei în cazul cărora diabetul zaharat s-a diagnosticat la o vârstă apropiată de pubertate, se constată o incidenţă şi o prevalenţă crescute ale tiroiditelor cu hipo- sau hipertiroidie. În unele studii, până la 20–40% din tinerii cu DID prezintă anticorpi serici antitiroidieni sau antitireoglobulină, care confirmă diagnosticul de tiroidită autoimună Hashimoto. Rareori poate fi întâlnită adrenalita sau insuficienţa suprarenală (sindromul Schmidt). Hipotiroidia apare la 5–10%, iar hipertiroidia la 0,5–1% din copiii cu DID. De aceea, întrucât ambele situaţii afectează creşterea şi dezvoltarea normală, acţiunea insulinei şi metabolismul lipidic, un program de screening al funcţiei tiroidiene este extrem de necesar, în măsura în care resursele financiare îl permit. În unele centre, anticorpii antitiroidieni, tiroxinemia (T_4) şi valoarea TSH-ului sunt măsurate la intervale de 6–12 luni. Folosind acest tip de screening timp de peste 18 ani, autorul a reuşit precizarea diagnosticului tuturor afecţiunilor tiroidiene apărute, asigurarea unei dezvoltări normale a copiilor respectivi şi prevenirea apariţiei cetoacidozei cauzate de aceste anomalii. Guşa este, în general, de dimensiuni mai mici decât cea observată în alte cazuri de boală Hashimoto, putând chiar să lipsească. Adolescenţii şi adulţii tineri cu DID pot prezenta iniţial o hipertiroidie medie, care se normalizează rapid sau chiar se transformă în hipotiroidie (aşa-numita Hashitoxicoză). Aceste cazuri trebuie identificate rapid, pentru că ele necesită la început un tratament cu propilthiouracil sau metamizol, cu reducerea ulterioară a dozelor, devenind chiar obligatorie întreruperea medicaţiei şi instituirea substituţiei tiroidiene. Dacă se instalează hipotiroidia, este indicată terapia standard cu hormoni tiroidieni, administrată o dată pe zi, în funcţie de valorile TSH-ului şi ale tiroxinei libere (T4).

În concluzie, realizarea normoglicemiei, deşi pare a fi încă o utopie, trebuie să rămână idealul spre care se tinde, cu permanenta preocupare a evitării atât a hipoglicemiilor severe, cât şi a hiperglicemiilor marcate, precum şi a problemelor psihosociale suplimentare pentru copil şi familia sa, care să împiedice realizarea obiectivului propus.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

INSTRUIREA COPIILOR CU DIABET INSULINODEPENDENT ŞI A PĂRINŢILOR ACESTORA

Renate Lauterborn, Victoria Beloia

I. INTRODUCERE

Instruirea şi îndrumarea copiilor cu diabet insulinodependent (DID) şi a părinţilor lor fac astăzi parte din tratamentul bolii, fără de care realizarea unui control glicemic foarte bun, a cărei necesitate este admisă pe plan internaţional, devine imposibilă.

În cele ce urmează vom expune următoarele aspecte: a) organizarea necesară desfăşurării unei instruiri structurate; b) obiectivele şi c) particularităţile educaţiei copiilor (6–12 ani) pe baza unui program folosit în Germania şi aplicabil, cu unele adaptări, în orice ţară.

II. ORGANIZAREA

În scopul instruirii este necesară stabilirea următoarelor premise: formarea unei echipe adecvate; amenajarea unui spaţiu optim pentru educaţie, stabilirea unor teme sau repere medicale şi pedagogice (curriculum) şi individualizarea programului educativ în funcţie de necesităţile şi de posibilităţile diferite ale copiilor, adolescenţilor şi părinţilor lor.

1. **Echipa** ce efectuează educaţia are în general, următoarea componenţă:

– medic pediatru cu preocupare specifică în ceea ce priveşte DID;
– asistentă antrenată în îngrijirea diabetului copilului şi tânărului şi
– dieteticiană.

Scanned with OKEN Scanner

Această echipă poate constitui „nucleul" pentru realizarea unui proces de instruire structurată; ea va efectua pregătirile organizatorice, va stabili obiectivele şi va discuta şi va dezvolta ulterior programul de educaţie. Mai târziu, nucleul poate fi lărgit, incluzând, de pildă, un psiholog şi un asistent social. Colaborarea cu psihologul este extrem de valoroasă, dacă atribuţiile şi sarcinile acestuia sunt bine definite, iar asistentul social este util mai ales dacă se obţine ajutor din partea statului.

Întâlnirile personalului ce compun echipa trebuie să abordeze toate problemele, într-o anumită zi din săptămână şi la o anumită oră, ce vor fi fixate şi cunoscute tuturor membrilor săi.

2. **Stabilirea programului şi a temelor (curriculum)** (tabelele I–IV)

Educarea şi sfătuirea pacienţilor şi a părinţilor trebuie efectuate pe baza criteriilor de tratament cunoscute. Pentru aceasta este necesară precizarea unor repere medicale şi pedagogice.

Un curriculum ar putea să conţină următoarele subiecte:

– ce fel de terapie insulinică, în funcţie de manifestările bolii, este indicată;
– cine va comunica pentru prima dată părinţilor şi copiilor diagnosticul;
– ce se va discuta la prima întâlnire cu aceştia;
– cine va continua dialogul în viitor;
– când trebuie să înceapă educaţia;
– ce teme vor fi stabilite de către echipa medicală;
– de către cine şi când va fi discutat fiecare subiect;
– cum va trebui să fie realizat controlul glicemic;
– conţinutul discuţiei despre dietă.

Această enumerare nu este nicidecum completă, fiecare echipă trebuind să îşi adapteze tematica în funcţie de necesităţile de zonă şi individuale.

O altă sarcină importantă a personalului cuprins în educaţie şi instruire este organizarea unui spaţiu de şcolarizare. Acesta trebuie să fie la îndemâna copiilor şi părinţilor, într-un loc liniştit, care prin el însăşi să invite la învăţătură, echipat cu material didactic, cu mijloace pentru demonstraţii şi pentru lecţiile practice şi teoretice.

3. **Metodele de însuşire a cunoştinţelor**

Se poate spune că, din acest punct de vedere, există metode potrivite diferiţilor pacienţi şi diverselor situaţii de viaţă. *Instruirea individuală* pentru copii, imediat după diagnosticul DID, este larg folosită în pediatrie în toată lumea (inclusiv în România). În acest mod, în cursul perioadei de internare în clinică se poate cunoaşte şi rezolva situaţia fiecărui copil în parte, sarcinile şi problemele părinţilor fiind discutate separat.

Pe parcursul evoluţiei bolii este posibil să apară, pentru copiii şi tinerii cu diabet, aspecte noi ce pot fi lămurite prin *educaţie în grup;* această metodă necesită stabilirea de către echipă a unor criterii valabile pentru toţi elevii, în

Scanned with OKEN Scanner

funcție de necesitățile lor comune. Taberele de vară (campasuri) reprezintă o atracție pentru copiii diabetici, care își vor îmbogăți cunoștințele în domeniul diabetului. Asemenea tabere au fost organizate și în România (de pildă, între alții, de către Fundația Cristian Șerban din Timișoara, în ultimii ani).

O altă posibilitate de învățare o constituie folosirea metodelor vizuale (film, video etc.), copiii putând chiar să manipuleze ei înșiși, sub supravegherea personalului, aceste materiale, ce vor fi comentate ulterior împreună.

III. OBIECTIVELE ȘI POSIBILITĂȚILE EDUCAȚIEI

La apariția DID, scopul instruirii este însușirea de către copilul bolnav și de către părinții săi a cunoștințelor necesare unui tratament corect.

Subiectele cele mai importante sunt:

– ce este diabetul?
– cum va trebui tratat? (injecțiile de insulină, tipurile de insulină etc.)
– ce alimentație este necesară?
– ce sunt hipoglicemia și hiperglicemia și cum trebuie tratate?
– care sunt posibilitățile de control metabolic, când și cât de des vor fi efectuate analizele?

Așa cum a fost deja anunțat, această primă etapă de instruire trebuie să fie adaptată la necesitățile individuale ale pacienților, în concordanță cu programul educațional al părinților și bazată pe o tematică bine structurată, cu subiecte repartizate persoanelor indicate încă de la începerea ciclului.

IV. INSTRUIREA ULTERIOARĂ, DE LUNGĂ DURATĂ, ÎN POLICLINICĂ

În timpul vizitei lor periodice la policlinică (cu o frecvență încă nestadializată), vor fi discutate cu medicul problemele apărute de la ultima întâlnire. Dacă copiii sau tinerii au nelămuriri cu privire la unele aspecte de educație și instruire, echipa medicală le poate oferi noi lecții, individual sau în grup. Rediscutarea temelor cu părinții, tinerii sau copiii, este de multe ori necesară.

Scopul educației și instruirii este, deci, formarea unei siguranțe cât mai depline a copiilor și tinerilor diabetici, precum și a părinților lor în multiplele probleme legate de DID. De pildă, la schimbarea terapiei pot fi explicate și exersate teme noi, ca: adaptarea dozei de insulină, calculul necesarului, planificarea glucidelor în funcție de preparatul injectat: cu acțiune rapidă amestecuri de insulină etc.

Prin toate acestea se urmărește pregătirea pacienților și familiei, a tuturor celor implicați, încât ei să poată realiza terapia bolii cu forțe și responsabilități proprii.

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum au arătat studiile internaționale, instrucția nu poate să rezolve toate problemele individuale ale celui în cauză, cum sunt, de exemplu, negarea afecțiunii, depresia, greutatea în însușirea cunoștințelor, conflictele familiale, timiditatea tinerilor etc. Din aceste motive este necesară intervenția, de pildă, a psihologului integrat în echipă, ce va prelua aspectele speciale.

Vom încheia această prezentare cu următoarele cuvinte: *„Instruirea, învățarea, nu este totul, dar fără ea, totul este nimic".*

V. PROGRAMUL DE INSTRUIRE PENTRU COPII DIABETICI CU VÂRSTA ÎNTRE 6 ȘI 12 ANI

Instruirea copiilor cu DID cu vârsta între 6 și 12 ani (ca și a părinților lor) trebuie să aibă loc pe baza unui program bine gândit utilizând diferite materiale explicative. Intensitatea procesului, temele propuse și timpul necesar asimilării lor vor fi orientate în funcție de necesitățile individuale ale copiilor și ale familiilor acestora. De regulă, ciclul durează 20 de ore, fără partea privind dieta.

Cele ce vor fi expuse în continuare se referă la modul practic de realizare a programul de instruire al pacienților, educația părinților nefiind cuprinsă.

Imediat după ce diagnosticul DID a fost pus, toți copiii vor fi instruiți (educați) individual, la acest program putând participa și frații pacienților. Pentru recapitulări sau pentru repetarea ciclului, educația poate fi efectuată și în grupe mici (maximum 3 copii). Echipa noastră de instruire și consultanță constă din: *consultant în probleme de diabet; diabetologi; dieteticiană; asistentă de pediatrie (în secție și în policlinică); serviciu de îngrijire în afara spitalului; asistent social; psiholog.*

Este bine ca școala și toate discuțiile cu medicii (comunicarea diagnosticului) să aibă loc într-o încăpere liniștită, luminoasă, prietenoasă. Telefonul va fi închis în această perioadă și vor fi evitate alte circumstanțe care pot conturba dialogul.

La apariția manifestărilor, în clinica noastră, la prima întâlnire cu părinții, diagnosticul este comunicat de către diabetolog, iar copilul nu va participa la acesta.

În ziua următoare, discuțiile părinților cu medicul vor continua. În primele zile ele nu au un caracter de instruire (educație) propriu-zis, ci sunt mai mult informative; în cursul lor părinții iau cunoștință doar de unele date de bază imediat necesare.

În funcție de starea emoțională a copilului (tristețe, negare a bolii și medicului etc.), în zilele următoare se va încerca luarea contactului cu acesta prin oferirea de jocuri, desene etc.

Programul de instruire va începe numai atunci când situația emoțională s-a ameliorat, după atenuarea șocului inițial. Tabelul I arată desfășurarea programului de educație de la comunicarea diagnosticului și până în ziua externării. Cartea privind diabetul, scrisă pentru copii, va fi prezentată acestora

Scanned with OKEN Scanner

individual, conținutul va fi expus în mod asemănător unei povești sau va fi citit de către copil. Capitolele pentru copii tratează următoarele teme (în ordinea capitolelor 1–5):

– ce este diabetul?
– mâncarea și băutura (alimentație, dietă);
– insulina;
– ce pot să fac pentru ca glicemia mea să nu fie nici prea mare, nici prea mică;
– cum îmi dau seama eu dacă glicemia este prea mare sau prea mică?

Capitolul 1 încearcă să răspundă la întrebarea: *Ce este diabetul?* Se discută despre unele evenimente petrecute copiilor înainte de apariția manifestărilor bolii. Simptome ca necesitatea de a mânca, slăbirea în greutate, setea, sunt expuse foarte dramatic, astfel încât, prin descrierea din cartea copiilor, toți se recunosc și se identifică cu figura lui „Jan".

Datorită faptului că tema privind manifestările diabetului are o încărcătură emoțională deosebit de mare, uneori se relatează, de pildă, despre o ceartă existentă în familie pe seama cantităților mari de lichide băute. Această discuție privind semnele bolii trebuie purtată în prezența părinților și copiilor, pentru că cei dintâi au adeseori un sentiment de vină din cauza comportamentului lor anterior; acest sentiment trebuie explicat pentru a facilita dispariția lui.

Dieta este expusă în partea a doua și nu vom insista fiindcă această problemă este tratată în capitolul 9.

Insulina și injecțiile cu aceasta produc frică atât copiilor cât și părinților. Toți copiii cu DID sunt triști că trebuie să-și injecteze insulină, iar acest fapt trebuie avut în vedere în cursul instruirii lor. De ce unii adulți pot să trăiască tratându-și diabetul lor cu tablete și de ce copiilor le este interzis acest lucru, trebuie explicat pe larg micilor pacienți.

Copiii vor învăța mai întâi cum să tragă insulina în seringă, apoi vor injecta conținutul într-un burete. Mai târziu ei pot să încerce să facă injecții cu ser fiziologic părinților sau consultantului în probleme de diabet, ceea ce este foarte important pentru îndepărtarea factorului emoțional. Copiii vor decide singuri când își vor administra prima injecție și, pentru a-i ajuta în luarea acestei decizii importante, atmosfera din jurul lor trebuie să fie favorabilă, pozitivă.

Pacienții nu vor fi presați prematur pentru auto-injectarea insulinei. Experiența arată că datorită anturajului degajat, aproape toți ajung să-și injecteze singuri insulina până la data plecării din spital. La efectuarea primei injecții copiii vor fi aplaudați și lăudați. Vor fi discutate locurile de injectare, distanța insulină-masă, cât și păstrarea insulinei.

Hipo- și hiperglicemiile constituie conținutul capitolului următor, în care se va menționa mai întâi că valorile glicemiei care trebuie obținute sunt cuprinse între 60 și 160 mg%. Insulina și glucidele (BE) trebuie să fie la fel de „puternice" pentru a nu determina nici creșterea și nici scăderea exagerată a glicemiei. Pentru o înțelegere mai bună, explicația poate folosi un exemplu din care să reiasă că nerespectarea proporției insulină/glucide și a relației masă (conținut, orar)– insulină poate induce dereglare într-un sens sau altul (ca și bolile intercutanate, agitația etc.). Se va sublinia că nu orice glicemie peste 160 mg%

Scanned with OKEN Scanner

înseamnă o „dramă" și că ea nu este în mod obligatoriu legată de greșeli ale părinților sau ale copiilor, fiindcă la această vârstă există o mulțime de factori care fac ca normoglicemia să nu se obțină întotdeauna.

Dacă glicemiile rămân mai multe zile crescute, se poate cere prin telefon un sfat echipei medicale. Cele învățate vor fi aplicate prin rezolvarea problemelor din cartea pentru diabet.

Hipoglicemiile, tratate în partea a II-a a capitolului, constituie o temă însoțită de o mare încărcătură emoțională. Manifestările de hipoglicemie, în general, vor fi discutate în funcție de simptomele resimțite de copil, folosind din nou modele și exemple. Se va acorda importanță discutării în amănunt a celor trăite de pacient și luării de decizii practice care să prevină aceste evenimente, ca de pildă: „Ce vei face tu dacă într-o excursie cu clasa îți vei da seama că ți-ai uitat zahărul acasă?" Și în acest caz ca și în altele, controlul cunoștințelor prin întrebări cu răspunsuri multiple atrag foarte mult copiii.

În contextul hipoglicemiilor, vor fi discutate ora de sport de la școală și practicarea sportului în echipă.

Ultimul capitol al cărții, *Testele,* este unul foarte practic, în care se pledează pentru efectuarea repetată a *măsurării corecte a glicemiei* și se explică eventualele erori ce apar în timpul determinării. Datorită faptului că, pe perioadele spitalizării, copiii își pot determina singuri glicemiile, la plecarea din spital acesta devine o rutină.

Toții copiii vor fi tratați, după precizarea diagnosticului, în mod convențional, cu două injecții de insulină. Sfatul nostru este de a doza glicemiile doar când se încearcă stabilirea unor corelații între aceasta și unele simptome, controalele glicemice având rost numai dacă din rezultatul obținut decurge o consecință terapeutică. Pentru siguranța pacienților recomandăm și determinarea glicemiei înainte de culcare.

Copiii își cercetează zilnic *glicozuria.* Baza teoretică și importanța corpilor cetonici se adresează mai ales părinților, pentru copii aceștia trebuind să însemne un semnal de „primejdie" pe care este obligatoriu să-l transmită celor dintâi.

Copiii consideră completarea caietelor de tratament ca o îndeletnicire grea. Va fi discutat deschis cu aceștia despre posibilitatea de a trișa și li se va recomanda să-și noteze numai valorile cu adevărat măsurate. Dacă copiii știu că nu trebuie să trișeze și că, în ciuda unor controale mai puțin bune, ei nu vor fi pedepsiți, nu vor mai minți, astfel cercul vicios „trișăm" – „jocul de-a detectivul" putând fi întrerupt.

VI. ÎNGRIJIREA COPILULUI CU DIABET ÎN ROMÂNIA

În România, internarea copiilor are loc în secțiile județene de pediatrie, iar tratamentul ambulator la nivelul policlinicilor de profil sau la centrele antidiabetice de adulți din centrele de județ.

Scanned with OKEN Scanner

După externarea din spital, copilului cu diabet i se oferă trei posibilităţi ambulatorii:

a) să fie tratat, supravegheat şi educat în continuare de către medicul (sau medicii) pediatri care au pus diagnosticul şi au iniţiat terapia în spital; acest lucru se întâmplă relativ rar;

b) să fie preluat de către un alt pediatru, cu care abia acum face cunoştinţă, şi

c) să fie îndrumat spre medicul diabetolog (procedeu destul de frecvent acolo unde reţeaua de pediatrie nu are un medic cu preocupări în diabet).

După cum arată ONROCAD (România), în 1995, ceva mai mult de jumătate dintre copiii cu diabet intră în ultima categorie.

„Echipa" terapeutică este de regulă formată numai dintr-un pediatru şi o asistentă care se ocupă de terapie, de educaţie, de problemele materiale şi de toate aspectele ce se pot ivi.

Din acest motiv, în unele zone, rezultatele terapiei sunt nesatisfăcătoare.

Instruirea şi educarea copiilor cu DID este importantă pentru ca ei să poată duce o viaţă normală în ciuda bolii. De aceea noi, ca echipă ce realizează programul de educare, trebuie să insistăm nu doar asupra controlului metabolic, ci şi asupra unei foarte bune calităţi a vieţii copilului; aceasta se poate realiza numai cu personal calificat, având la dispoziţie spaţiu adecvat şi timp suficient pentru această activitate.

Tabelul I

Programul de educare pentru copiii cu DID (6–12 ani) şi pentru părinţii lor în Clinica de Pediatrie a Universităţii din Berlin (Kaiserin August Victoria Haus – KAVH)
Material pentru copii şi părinţi: cărţi referitoare la diabet (de exemplu, cele editate de către Boehringer Mannheim, Travis/Hünter, Jorgens/Berger)

Ziua	Program susţinut de medic	Durata (minute)	Conţinut	În funcţie de vârstă: + cu copil, Ø fără copil
0	Medic Consultant pentru probleme de diabet (educator)	30	Explicaţii privind diagnosticul (prima discuţie)	Ø
1	Consultant pentru probleme de diabet (educator)	45	*Ce este diabetul?* Partea I: Înmânarea cărţii	+
	Medic	45	Prima discuţie cu medicul (tabelul II)	
2	Pauză fără program de învăţare	45	Rezolvarea diferitelor probleme (consolarea părinţilor etc.)	
3	Dieteticiană	45	Alimentaţia (mâncare, băutură)	+
	Consultant pentru probleme de dietă (educator)	45	Insulina (de ce, de câte ori şi unde se injectează insulina)	+

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I (continuare)

Ziua	Program susținut de medic	Durata (minute)	Conținut	În funcție de vârstă: + cu copil, ∅ fără copil
4	Dieteticiană	45	Alimentația	+
	Consultant pentru probleme de diabet (educator)	45	Insulina și planificarea meselor (distanța injecție-masă), păstrarea insulinei, repartizarea privind insulina	+
	Consultant pentru probleme de diabet (educator)	45	Glicemia este crescută (de ce, când, ce trebuie făcut) Alimentația Infecțiile Sedentarismul	+
5	Consultant pentru probleme de diabet (educator)	45	Glicemia este scăzută (de ce, când, ce trebuie făcut) Alimentația Sportul	+
	Consultant pentru probleme de diabet (educator)	45	Imaginarea de exerciții practice și condițiile hiper- și hipoglicemiei Carnetul zilnic de tratament	+
6	Dieteticiană	45	Alimentația	+
	Medic Consultant în probleme de diabet		A II-a discuție cu medicul (tabelul III)	∅
	Consultant pentru probleme de diabet	45	Testare privind glicemia cu exerciții (cărți)	+
7	Consultant pentru probleme de diabet (educator)	45	Testări ale cunoștințelor referitoare la glicozurie, cetonurie Recapitulare privind insulina Întrebări	+
	Medic	45	Informarea educatorilor (program BM) Stabilirea controalelor la școală (KiTa Hort HbA_1, glucagon) Planul zilnic (program) Stabilirea îngrijirii la domiciliu, lista numerelor de telefon, întrebări Externare	∅

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Prima discuție a medicului cu părinții după diagnosticul DID

Conținut:
1. Frecvența bolii.
2. Cauzele: a) funcția pancreasului; b) acțiunea insulinei; c) efectele lipsei de insulină; d) fără insulină nu există viață (înainte de 1922 supraviețuirea nu era posibilă).
3. Diferența DID/DNID.
4. Problema caracterului nevindecabil al bolii;
5. Discuții și întrebări privind prevenirea DID.
6. Sentimentul de vinovăție al părinților.
7. Terapia cu insulină:
   a) de ce sunt necesare injecții, de câte ori (2x/zi, un compromis);
   b) diferitele scheme terapeutice;
8. Necesitatea unui program de viață regulat:
   a) relația dintre insulină și alimentație;
   b) dieta diabeticului este sănătoasă, corespunzătoare necesităților;
   c) folosirea dulciurilor.

Durata discuției: 45 de minute.

Tabelul III

A doua discuție între medic și pacient

1. *Clarificarea* unor nelămuriri din prima discuție, accentuând asupra:
   a) adaptării programului în funcție de boală;
   b) faptului că diabetul nu trebuie să reprezinte totul în viață;
2. *Controlul glicemic*
   a) fără un control glicemic adecvat, terapia nu este posibilă;
   b) el constă în determinarea glicemiei, glicozuriei și a corpilor cetonici;
3. *Evoluția bolii*:
   a) faza de remisiune;
   b) hipoglicemia (informarea asupra simptomelor sale), sportul;
4. *Apariția complicațiilor*:
   – ce fel de analize se fac?
5. *Profesie,* viitor, constituirea unei familii.
6. *Probleme psihice* posibile și mod de combatere.

Durata discuției: 45 de minute.

Tabelul IV

Propuneri de subiecte ce pot fi abordate imediat după stabilirea diagnosticului de DID la un copil sau tânăr

– frecvența bolii;
– cauze: genetice, factori de mediu, alimentație (înlăturarea sentimentului de vinovăție);
– lipsa administrării insulinei (refuzul, întreruperea) și consecințele acestei măsuri;
– explicarea modului de acțiune al insulinei;
– expunerea scurtă a posibilităților terapeutice, descrierea terapiei posibile;
– deosebirea DID/DNID și consecințe terapeutice;
– remisiunile parțiale induse de insulină;
– terapia pe durata întregii vieți;
– explicarea posibilității desfășurării unei vieți normale (școală, profesie etc.);
– „șocul" la aflarea diagnosticului;
– perioada de spitalizare;
– alte discuții.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

ÎNGRIJIREA DIABETULUI INSULINODEPENDENT (TIP 1) LA COPIL ŞI ADOLESCENT

Harry Dorchy

I. INTRODUCERE

Un bun control al diabetului zaharat, adică menţinerea glicemiei la valori (aproape) normale, poate împiedica sau încetini apariţia complicaţiilor invalidante (1). Acestea sunt excepţional de rare înainte de pubertate, însă începând de la vârsta de 12–13 ani şi după o durată a bolii de peste 3 ani, ele trebuie să fie căutate în stadiul subclinic, cel al tulburărilor funcţionale, înainte de apariţia leziunilor definitive (2).

În etapa iniţială, complicaţiile sunt reversibile prin ameliorarea controlului glicemic, ceea ce constituie un argument în plus pentru adolescenţi de a respecta restricţiile terapeutice şi alimentare. După cum am propus mai demult, adolescenţilor trebuie să le fie aplicate tehnicile sensibile de diagnostic al *complicaţiilor oculare* prin angiografie cu fluoresceină (3) (înainte ca ele să devină evidente la examenul oftalmoscopic), al celor *neurologice* prin explorare electrofiziologică (4) (înainte de abolirea reflexelor ostrotendinoase sau la apariţia semnelor clinice) şi al celor *renale* prin dozarea microalbuminuriei (5), înainte de evidenţierea macroalbuminuriei decelabile cu Albustix (peste 200 mg/l).

Deoarece copiii şi adolescenţii diabetici au o speranţă de viaţă lungă (cel puţin teoretic), eforturile în vederea obţinerii celui mai bun control posibil sunt indispensabile.

O valoare a HbA_{1c} (dozată cel puţin o dată la 3 luni) de aproximativ 7%, fără hipoglicemii severe, atât de periculoase pentru creier (6), constituie criteriul cel mai important al unui foarte bun control metabolic.

Tratamentului corect al diabetului copilului și adolescentului trebuie să-i fie străine dogmatismul, afirmațiile autoritare fără probe; el va fi individualizat, adaptat bolii, copilului și familiei sale. Educația privind autocontrolul și autoterapia necesită o *echipă multidisciplinară* (pediatru, diabetolog, dieteticiană, asistentă socială, psiholog, pedopsihiatru) ce urmărește suficienți pacienți (minimum 40) pentru a avea experiența necesară. Supravegherea, lunară sau bisemestrială, cel puțin, trebuie să aibă loc în colaborare cu medicul de familie pediatru sau generalist, deși aceștia din urmă, datorită rarității bolii, nu au posibilitatea dobândirii unei experiențe suficiente pentru a trata singuri copii sau adolescenți diabetici.

Recomandările pentru îngrijirea tinerilor diabetici expuse în declarația de la St. Vincent vizează ameliorarea calității terapiei realizabilă într-o perioadă de 5 ani prin mijloace multiple. Acest preambul este necesar pentru definirea scopurilor și factorilor de mediu asociați tratamentului, la rândul său bazat pe trepiedul: insulină+alimentație+sport.

II. INSULINA

În diabetul copilului se folosește insulina umană sub toate cele trei tipuri diferențiate din punct de vedere al rapidității și duratei acțiunii lor, și în diverse scheme de administrare (convenționale sau intensive).

a) *tipul I,* insuline cu acțiune rapidă (Actrapid, Regular), care își încep acțiunea la 10–30 de minute după injectare, au un maximum de acțiune după 1 1/2–3 ore și se epuizează după 6–8 ore;

b) *tipul II,* insuline cu acțiune intermediară (Insulatard, NPH), a căror acțiune hipoglicemiantă se instalează după 1–2 ore, cu un vârf după 6–14 ore și sfârșit după 18–24 ore;

c) *tipul III,* cu acțiune prelungită (Ultratard, Ultralong), devin hipoglicemiante după 3–4 ore și se epuizează după 24 de ore.

De fapt, profilele de acțiune ale insulinelor variază de la un pacient la altul și chiar la același copil, în funcție de factori diverși, ca *sediul injecției* (resorbția este mai rapidă din țesutul celular abdominal decât de la nivelul brațului, coapsei sau fesei), *profunzimea sa* (mai rapid dacă a fost injectată în mușchi față de țesutul adipos), *temperatura,* existența *lipodistrofiei* (mai lentă în cazul lipohipertrofiei) etc.

În general, variabilitatea de la o zi la alta a resorbției insulinei, pentru același sediu, atinge un procentaj de 25% și se dublează dacă se schimbă sediul. Aceasta explică în parte de ce modificarea dozelor de insulină trebuie să se facă prin salturi de cel puțin 10%.

Amestecurile standard (preformate) de insulină sunt mai puțin eficace decât cele preparate ad-hoc, individualizat, de către copil sau părinți, fiindcă în acest caz proporția dintre cele două tipuri (rapidă, prelungită) poate fi adaptată nevoilor de moment. Mai este de notat că insulinele retard fără sulfat de

Scanned with OKEN Scanner

protamină (Monotard, Ultratard) activează complementul in vivo și in vitro (13, 14), iar depozitele de complement se regăsesc în unele complicații.

Necesarul mediu de insulină este de 0,9–1 u/kg/zi, fiind mai mare la pubertate și mai mic de 0,5 u/kg/zi în cazul remisiunilor parțiale. Dacă acest necesar depășește 1,5–2 u/kg/zi, se ajunge la un cerc vicios, cu creștere în greutate fără ameliorarea echilibrului glicemic (sindrom Somogyi), ceea ce impune scăderea dozei și a ingestiei de glucide. În cazul administrării a două injecții de insulină, doza de dimineață va fi de 2/3 și cea de seară de 1/3 din necesarul zilnic. În cazul amestecurilor, 1/3 va fi rapidă și 2/3 intermediară (regula lui 1/3).

Dacă se trece de la 2 la 4 injecții, doza se divide astfel: 40% intermediară (cu stiloul) sau prelungită (cu seringa) la culcare și câte 20% rapidă (în 3 prize), înainte de fiecare dintre cele 3 mese principale. Unii diabetologi recomandă injectarea insulinei bazale în amestec în aceeași seringă cu cea rapidă, înainte de masa de seară, ceea ce reduce numărul injecțiilor de la 4 la 3.

Numărul zilnic de injecții. Până la adolescență, mai ales dacă modul de viață al copilului este regulat, obținerea unui bun control este posibilă cu 2 injecții pe zi de insulină în combinație (tip I+tip II), cu 30 de minute înainte de micul dejun și de cină, cu condiția respectării orarului de injecție și de masă (3 mese principale și 3 gustări) (figura 1). Restricțiile sunt compatibile cu viața normală, injecțiile fiind fixate înainte de școală și la întoarcere, iar gustările în recreații și la culcare.

La unii copii există o tendință de creștere a glicemiei la trezirea din somn (dawn phenomenon), ceea ce conduce la creșterea dozei de insulină de tip II la cea de-a 2-a injecție. Dacă aceasta va provoca hipoglicemie în cursul nopții, atunci ea va fi întârziată până la culcare, insulina de tip I fiind păstrată înainte de masa de seară.

Dacă un tânăr diabetic vrea să scape de obligația orarului de masă, el trebuie să treacă la sistemul „bazal+preprandial" cu 3–4 injecții/zi (figura 2). Aceasta constă în injectarea înainte de culcare a insulinei intermediare sau lente, iar pentru acoperirea meselor, cu 1/2 de oră înaintea lor, a insulinei rapide (cu stiloul). Unii diabetologi preferă, după cum am mai menționat, să se injecteze în același timp insulina bazală și cea rapidă, ceea ce reduce numărul injecțiilor la 3. Dacă gustarea de după-amiază are o pondere mai importantă, se mai adaugă o injecție suplimentară înainte de ea cu 30 de minute. Orarul prânzurilor este mai puțin important și cantitatea de insulină administrată este adaptată în funcție de ceea ce pacientul dorește a mânca. De notat că, în 60% din cazuri, gustările trebuie luate pentru a împiedica micile hipoglicemii ce pot surveni între mesele principale, în momentele de maximă acțiune a insulinei rapide (1 1/2–3 ore). Cu insulinele viitorului, analogii monomerici, care au acțiune mai rapidă și mai scurtă, nu va mai fi necesar să se aștepte 30 de minute înainte de a mânca, iar riscul glicemiei postprandiale va fi mai mic.

De reținut că nici această schemă de insulinoterapie intensivă nu ameliorează gradul controlului glicemic dacă tinerii pacienți diabetici nu sunt motivați și gata să urmeze un autocontrol strict.

Scanned with OKEN Scanner

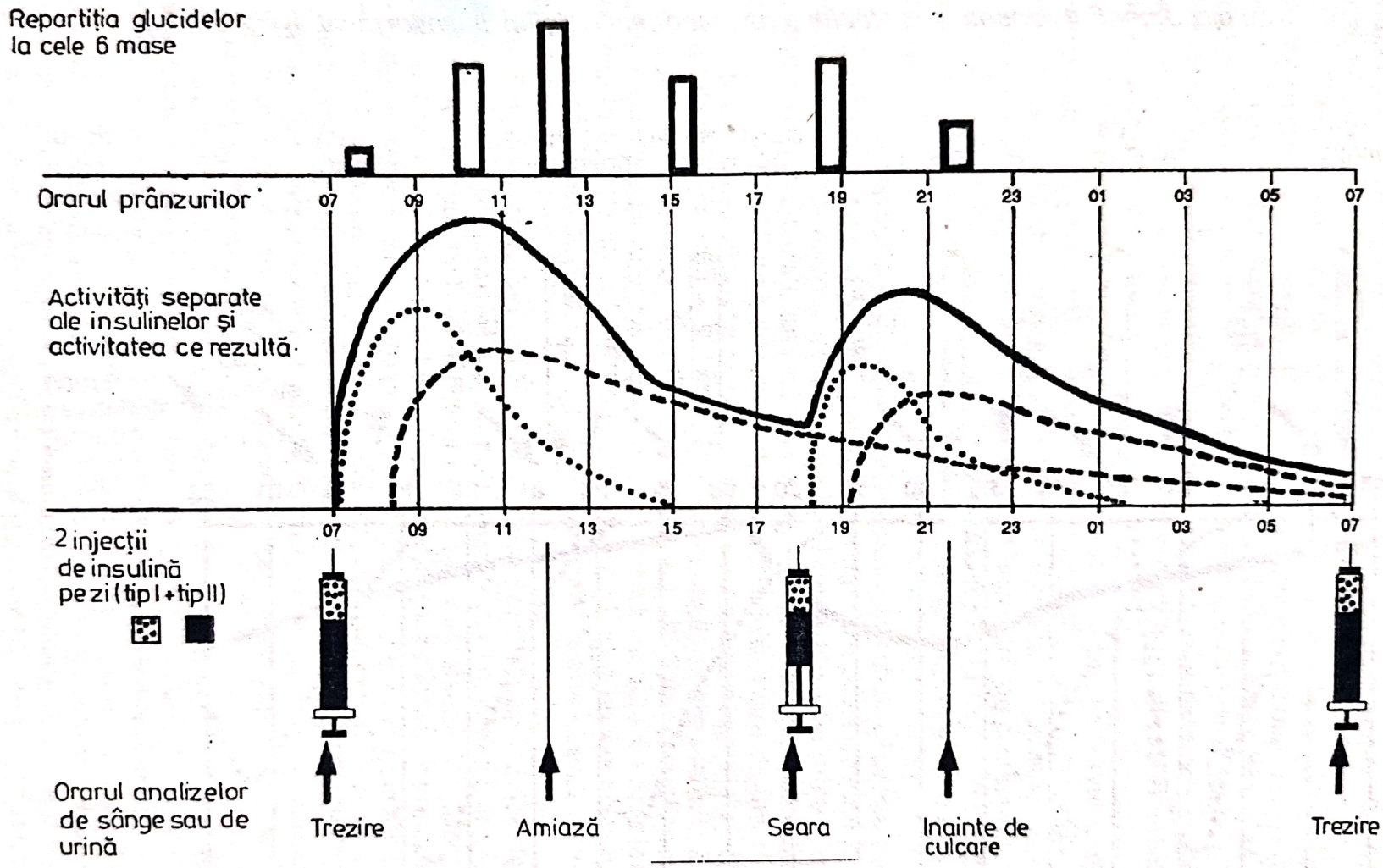


Figura 1. Repartiția glucidelor pe mese la un copil tratat cu 2 injecții de insulină rapidă și intermediară în amestec.

Scanned with OKEN Scanner

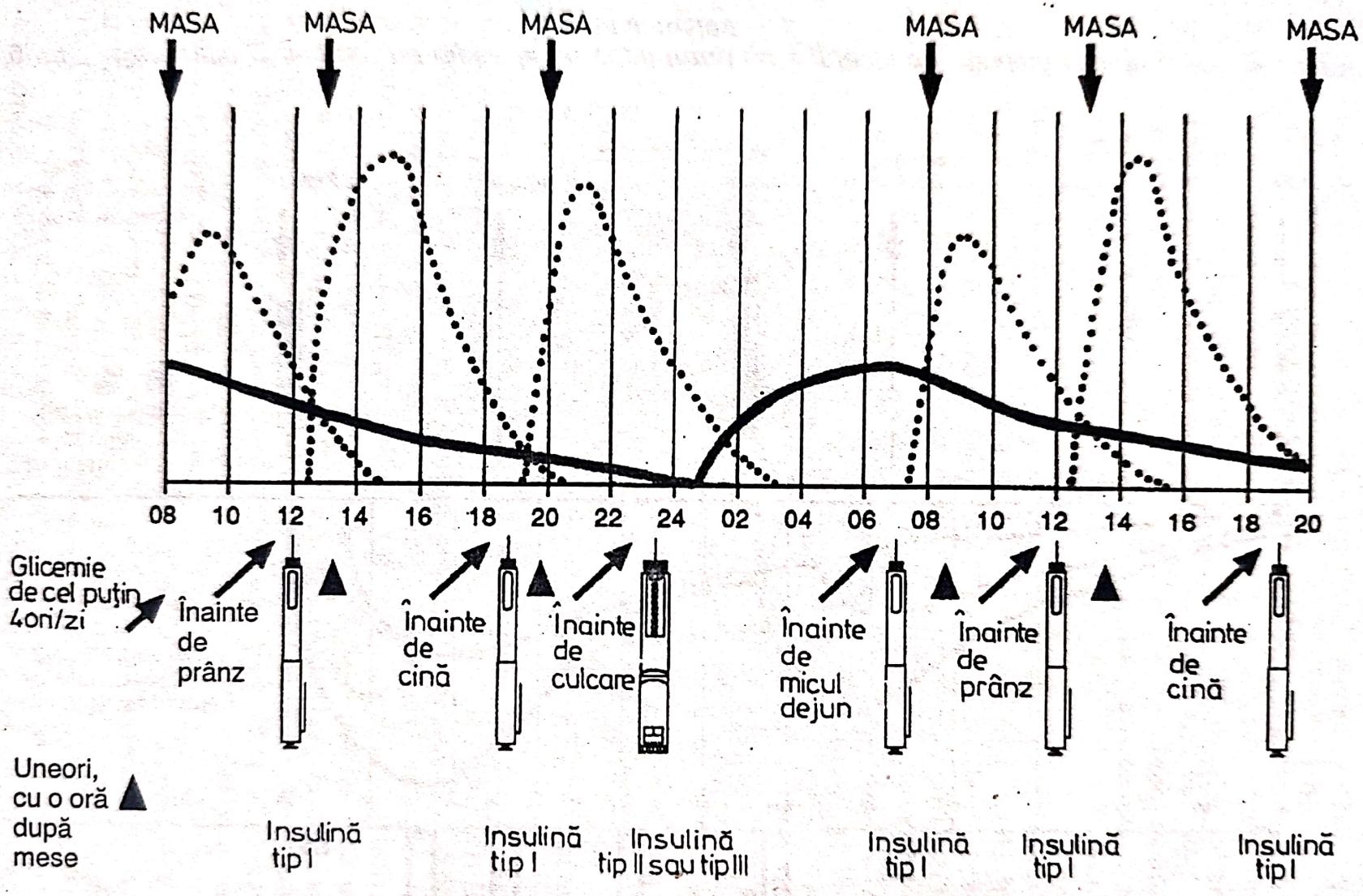


Figura 2. Regimul insulinic de tip bazal-bolus cu 4 injecţii şi 3 mese şi 3 gustări zilnice.

Scanned with OKEN Scanner

Insulinoterapia cu 4 injecții este tentantă pentru adolescenții mari și adulții tineri cu ritm de viață neregulat, care de dragul unei mai mari libertăți acceptă mai multe injecții și mai multe dozări de glicemie.

Pompele de insulină externe nu sunt indicate, din mai multe motive: sunt de fapt niște proteze externe ce limitează activitatea fizică, nu ameliorează în mod obligatoriu controlul glicemic, urmărirea trebuie să fie intensivă și prezintă atât risc de cetoacidoză cât și de hipoglicemii severe prin defecțiuni mecanice. Bougneres și colab. au sugerat că utilizarea pompelor externe ar putea favoriza echilibrul diabetului nou-născutului. Pompele implantabile se află încă în stadiul de experiment pe voluntari.

Adaptarea dozelor de insulină se bazează pe dozări de glicemie și de glicozurie, echilibrul ideal fiind reprezentat prin glicemii preprandiale între 70 și 100 mg% și postprandiale<160 mg%. La începutul tratamentului sau dacă există teama hipoglicemiilor nocturne este necesară determinarea glicemiei la orele 2–3 noaptea, care nu trebuie să scadă sub 100 mg%. În practică, pentru a evita hipoglicemiile, se admit glicemii preprandiale ceva mai mari, dar nu peste 150 mg%.

1) În sistemul cu 2 injecții de insulină în amestec, glicemia de la amiază oferă informații privind acțiunea insulinei de tip I din priza de dimineață, iar cea de după-amiază, asupra insulinei de tip II de la aceeași priză; analiza de la culcare furnizează date privind tipul I (rapidă) de seara, iar cea din dimineața următoare privind tipul II administrat, de asemenea, seara (figura 1).

Chiar dacă această schemă necesită câteva nuanțe, existând suprapuneri de acțiune între cele două tipuri de insulină, ea are meritul că permite să se explice copiilor (cu vârsta în jur de 10 ani), că fiecare analiză corespunde unui anumit tip de insulină, în ordine cronologică. Adaptarea dozelor se face în special în funcție de valorile zilei precedente și nu numai de cea de moment, ce precede imediat o nouă injecție. În plus, se va ține seama de alimentație, sport etc.

De altfel, trebuie notată semnificația diferită a analizelor de urină și a glicemiei. Se știe foarte bine că poți avea o glicemie mică la prânz dar cu glicozurie concomitentă importantă (urina se acumulează în decurs de câteva ore), deoarece insulina rapidă de la prima injecție acționează prea târziu pentru a acoperi efectul micului dejun și ajunge la maxim în momentele ce preced analiza de la prânz. Din punct de vedere practic se va reține că adesea este bine să se reducă cantitativ micul dejun în favoarea gustării de la jumătatea dimineții, iar omisiunea acestui lucru este cea mai frecventă greșeală în terapia cu 2 injecții (6, 7), ce din punct de vedere al investigațiilor necesită 4 analize de sânge sau de urină pe zi.

La început vor fi 4 glicemii, dar când s-a obținut o HbA_{1c} stabilă sub 7% fără hipoglicemii importante, frecvența glicemiilor se va reduce, putând fi înlocuite cu analiza de urină, deși copiilor nu le place acest lucru.

2) Tratamentul „convențional" cu 3 injecții impune ca tânărul diabetic să știe că trebuie să-și adapteze doza de insulină de tip I injectată înainte de masa de seară în funcție de valoarea glicemiei de la culcare din ziua precedentă, iar insulina de tip II de la culcare, după analiza de la trezirea din ziua următoare.

Scanned with OKEN Scanner

3) Sistemul bazal-preprandial în 3 sau 4 injecții. În acest caz, glicemiile de la trezire și cele ce preced administrarea de insulină rapidă informează în special asupra efectelor insulinei de bază (tip II sau III), injectată seara, în timp ce analizele postprandiale (la 1–2 ore) permit aprecierea insulinelor de tip I. Noi preconizăm în general o modificare a dozei cu 10%, dacă după câteva zile apare un profil glicemic și/sau glicozuric constant, cu condiția ca alimentația să nu varieze. Totuși, oscilațiile dozelor de insulină pot fi importante ajungându-se până la „sărirea" injecției de insulină rapidă dacă un prânz nu poate fi luat, sau la creșterea dozei dacă se prevede un prânz foarte bogat etc.

Adaptarea trebuie să aibă în vedere și sportul, acest element necesitând dozări glicemice mai numeroase sau tatonare progresivă.

Dozarea glicemiei postprandiale este adesea repede abandonată din rațiuni practice: copilul este la școală, iar tinerii la muncă. Trebuie insistat asupra faptului că glicemiile care preced mesele de prânz și seară reflectă nu numai acțiunea insulinei bazale de tip II sau III, dar de asemenea sfârșitul acțiunii insulinei de tip I injectate înainte de mesele precedente (mic dejun sau amiază), iar glicemia de la culcare este influențată de epuizarea acțiunii insulinei de tip I injectate înainte de masa de seară. Adaptarea dozelor este de fapt triplă; retrospectivă (în funcție de experiența precedentă), anticipatorie (în funcție de mesele și de efortul ce se prevăd) și doar foarte puțin în funcție de glicemia de moment. Această adaptare este posibilă numai de către adolescentul suficient de matur și de motivat.

Eroarea cea mai frecventă constă în adaptarea dozelor de insulină de tip I numai în funcție de glicemia de moment, deoarece aceasta nu rezolvă deloc cauza de hiper- sau hipoglicemiei; în cel mai bun caz se compensează excesul glicemic, dar ziua următoare dezechilibrul se va produce din nou (6, 7). Este evident că, dacă valoarea dinainte de masa de prânz este prea mare, aceasta se datorește fie insulinei bazale, fie celei de tip I dinainte de micul dejun, care sunt insuficiente. Creșterea doar a dozei de dinainte de masa de prânz, și care va acționa abia după-amiază, nu este soluția corectă.

Trebuie avut în vedere întotdeauna că ceea ce contează este rezultatul, adică o bună HbA_{1c}, ceea ce poate fi realizat atât cu 2 cât și cu 4 injecții, cu condiția unui autocontrol regulat și a unei educații foarte bune. Sistemul bazal-preprandial necesită un număr mai mare de dozări ale glicemiei, acesta fiind prețul unei prea mari libertăți alimentare.

III. ALIMENTAȚIA

Copilul diabetic trebuie să consume un număr de calorii normal pentru vârsta sa, variabil de la o zi la alta în funcție de activitatea fizică. În ceea ce privește principiile alimentare, *55% vor fi glucide* (în special din cele cu absorbție lentă, cu fibre și cu puține zaharuri rafinate); *30% lipide* (maximum 10% saturate și cu mai puțin de 300 mg colesterol/zi, 10% mononesaturate și

Scanned with OKEN Scanner

10% polinesaturate); *15% proteine* (1–1,5 g/kg de greutate ideală). În unele țări, ca Belgia, Anglia, Spania, Croația, alimentația este hiperlipidică și bogată în grăsimi saturate (ceea ce trebuie corectat), pe când în Franța, Italia, Israel și Finlanda dieta se apropie de cea indicată teoretic.

În prezent se obișnuiește să se aleagă glucidele în funcție de indexul lor glicemic, adică după răspunsul său glicemic în raport cu cel obținut după glucoză, care este socotit 100%.

În același timp trebuie avut în vedere că indexul glicemic scade dacă glucidele se ingeră în amestecuri (la aceeași masă) cu lipide și proteine, așa cum se procedează în mod normal. Glucidele cu absorbție rapidă sunt utile pentru cercetarea hipoglicemiilor sau în cursul efortului fizic. O atenție deosebită trebuie acordată băuturilor răcoritoare îndulcite cu zahăr, deoarece, de pildă, 1 l de Coca Cola este echivalent cu 24 de bucăți de zahăr a câte 5 g (120 g).

Dacă alimentația este echilibrată și suficient de variată, nu sunt necesare suplimente de fibre, vitamine sau oligoelemente.

Nevoile calorice pot să difere mult de la o zi la alta, dar aceste variații nu trebuie să producă modificări ale glicemiei (dacă dozele de insulină se adaptează în raport și cu activitatea fizică). Este periculos să credem că fixând un regim scris pe o bucată de hârtie (așa-zisul „regim pentru diabetici" stabilit de dieteticiană) glicemia copiilor se va stabiliza, fiindcă ei mai acționează și după „bunul plac". Invers, anarhia alimentară creează mari fluctuații glicemice, induce frecvente accidente hipoglicemice și pusee de hiperglicemie responsabile de complicațiile degenerative.

Este foarte important ca micii pacienți cu diabet să-și adapteze ingestia în funcție de apetit, deoarece ei nu au necesități calorice fixe, fiind în creștere, iar activitatea lor fizică variind; în același timp curbele greutate/talie trebuie să rămână normale. A impune o alimentație măsurată, dar prea strictă, rigidă, nu este favorabil nici pentru controlul glicemic, nici din punct de vedere psihologic și nici din cel al unei creșteri normale.

Un regim care reduce numai glucidele (așa cum indică adesea unii medici) creează în mod automat un aport excesiv de lipide, ceea ce favorizează ateroscleroza. Dar în același timp trebuie să li se explice copiilor că băuturile cu zahăr și dulciurile trebuie eliminate deoarece provoacă hiperglicemie.

Odată mai mult, este obligatoriu să se evite orice dogmatism, scopul fiind obținerea unei HbA_{1c} ideale în vederea prevenirii complicațiilor tardive. De aceea regimul va fi echilibrat și individualizat, ținând cont de obiceiurile alimentare familiale, de insulină, de sport etc.

Repartiția glucidelor pe mese este esențială în sistemul de terapie cu 2 injecții de insulină (figura 1) în care se insistă în special pe *scăderea cantității la micul dejun* (care corespunde unei perioade din zi insuficient acoperite de insulină) și *creșterea ei la gustarea de la mijlocul dimineții,* când insulina rapidă are acțiune maximă. Din păcate, cel mai adesea nu se procedează astfel din punct de vedere practic nici măcar în tabere sau colonii de vacanță. Utilizarea analogilor monomerici de insulină va permite probabil mici dejunuri mai copioase.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea produselor „dietetice" pentru diabetici, adesea inutile și scumpe, nu este recomandabil. Folosirea edulcorantelor „non calorice": zaharina, aspartamul sau ciclamatul, este tolerată.

IV. SPORTUL

Al treilea factor al terapiei este sportul (9). Este important să explici copilului că, în raport cu nediabeticul, a cărui insulinemie scade spontan în cursul exercițiului fizic, la diabetic efectele sportului pot fi benefice sau nocive în funcție de cantitatea de insulină injectată și implicit, deci, de gradul controlului glicemic.

În caz de supradozaj și/sau de eliberarea accelerată a insulinei (injectată în apropierea mușchiului activ), hiperinsulinemia blochează producția hepatică de glucoză și crește captarea musculară a acesteia. Consecința este o hipoglicemie în cursul efortului său în perioada ulterioară, de „recuperare", în care organismul își reface rezervele de glucoză sub formă de glicogen; astfel, hipoglicemii grave pot apărea după mai multe ore de la încheierea unui efort intens și prelungit.

Sub dozajul de insulină va induce creșterea glicemiei prin stimularea producției hepatice de glucoză și prin reducerea utilizării sale.

Tânărul diabetic trebuie să știe, de asemenea, că performanța sportivă depinde de gradul de control; cu cât o HbA_{1c} este mai mare cu atât performanțele vor fi mai reduse și invers.

Precauțiile și recomandările necesare tinerilor diabetici care doresc să facă sport sunt următoarele:

1. Să se afle într-un control metabolic bun, fără hiperglicemie marcată (peste 300 mg/%) și fără cetoză. Eventual, dozarea glicemiei înainte de efort.
2. Să aibă întotdeauna zahăr la îndemână.
3. Intensitatea și durata efortului vor fi crescute progresiv.
4. În perioada ce precedă efortul (3 ore) să se ingere glucide cu absorbția lentă pentru saturarea rezervelor musculare și hepatice de glicogen.
5. În caz de efort neprevăzut să se consume mai multă glucoză imediat înainte, în cursul și după exercițiul fizic.
6. Dacă efortul este previzibil, se va reduce doza de insulină ce acționează în cursul și după el cu 10–50%, în funcție de intensitatea exercițiului.
7. Insulina nu va fi injectată într-o regiune a cărei musculatură va fi supusă activității fizice.
8. Se va evita efortul în perioadele de maximă acțiune a insulinei injectată deja.
9. Dacă activitatea fizică este prelungită, înaintea și în timpul său, la interval de 30–45 de minute și chiar după aceasta se indică a se ingera apă glucozată (sirop) 6–8% sau glucide (ciocolată, pateu de fructe).

Scanned with OKEN Scanner

10. Determinarea glicemiei înainte de culcare pentru evitarea hipoglicemiilor ce pot apărea în noaptea de după efort.

11. Evaluarea ulterioară a rezultatului adaptării insulinei și a alimentației.

12. Informarea personalului de însoțire și inițierea acestuia în tratamentul unei hipoglicemii severe (glucagon inclusiv).

Este evident că datorită vârstei mici, copiii au o activitate fizică neprevăzută și neprogramată, ceea ce face ca adesea echilibrul glicemic să fie precar.

Exercițiul fizic regulat (antrenamentul) crește sensibilitatea la insulină făcând necesară scăderea dozei acesteia; în plus, el reduce colesterolul total și LDLc, ce sunt crescute adesea la tinerii diabetici insuficient echilibrați.

Sporturile cele mai puțin potrivite pentru diabetici sunt cele care necesită efort fizic brusc intens și de scurtă durată. Dacă acesta este progresiv și mai îndelungat (cicloturism, mers etc.), tinerii pacienți vor stăpâni ușor toate problemele legate de glicemie. Se contraindică, datorită periculozității în caz de hipoglicemie, parașutismul, alpinismul, înotul subacvatic, sporturile cu motor, deltaplanul etc. În general, este bine ca diabeticii să nu practice sportul în condiții de singurătate, ci însoțiți de alți copii sau de persoane mature.

Concluzii

Terapia tinerilor diabetici necesită o echipă pluridisciplinară din care să facă parte un pediatru-diabetolog ce urmărește cel puțin 40 de copii și adolescenți și lucrează în colaborare cu medicul curant din teren, ritmul consultanțiilor fiind la 1–3 luni.

Un bun tratament este acela care evită atât hipoglicemiile severe cât și complicațiile tardive (valoarea medie a HbA_{1c} de aproximativ 7% este imperios necesară) oferind o viață competitivă din punct de vedere intelectual și fizic și o calitate a acesteia comparativă cu aceea a nediabeticilor.

Dacă alimentația trebuie să fie normală în calorii și principii alimentari, repartiția glucidelor în cursul zilei în funcție de profilul de acțiune al insulinelor utilizate este esențială în schemele cu 2 injecții de insulină în amestec. Sportul nu este benefic decât dacă controlul metabolic este optim.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BOUGNERES, P. F., JOS, J., *Insulinotherapie,* In: Bougneres P. F., Jos, J., Chaussain J.L. (eds.), *Le diabete de l'enfant,* Paris, Flammarion ,1990, 87–102.
2. BRENCHLEY, S., GOVINDJI, A., *Dietary management of children with diabetes,* In: Kelnar, J. H. (ed.), *Childhood and adolescent diabetes,* London, Chapman & Hall Medical, 1994: 271–81.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

PREDICȚIA ȘI PREVENȚIA DIABETULUI ZAHARAT INSULINODEPENDENT

Dana Dabelea

I. INTRODUCERE

Ca o urmare firească a apariției unor noi și numeroase date privind epidemiologia, etiopatogenia, markerii de susceptibilitate și perioada asimptomatică a diabetului zaharat insulinodependent (DID), *prevenția* bolii a devenit o permanentă preocupare a specialiștilor, mai ales pentru că aceasta se referă cu preponderență la copil și la subiectul tânăr.

Prevenirea apariției DID presupune existența unor mijloace eficiente și a unei strategii concrete de aplicare a acestora. Bazele teoretice ale prevenției sunt reprezentate de identificarea verigilor patogenice la nivelul cărora intervenția este posibilă și de realizarea practică a unor programe screening care să permită depistarea pacienților ce pot beneficia de această terapie (2).

Deci, conceptul de *prevenție a DID* este consecința concretă a progreselor remarcabile înregistrate în domeniul cunoașterii mecanismelor distrucției celulelor beta ale insulelor Langerhans, proces ce are loc, conform datelor actuale, la subiecții predispuși genetic ca rezultat al unor reacții autoimune specifice (4). Debutul DID, definit pe baza hiperglicemiei (după criteriile OMS), este precedat de o perioadă asimptomatică, în care au loc amorsarea și realizarea distrucției beta-celulare, cu scăderea progresivă a secreției de insulină (la un moment dat), denumită „prediabet" (4). Această etapă poate fi identificată prin prezența *markerilor genetici de susceptibilitate* (HLA DR_3, DR_4, DQ beta-1), a *anomaliilor imunologice* (anticorpii anticitoplasmă a celulelor insulare – ICA, antidecarboxilază a acidului glutamic – anti GAD, antiinsulinici – IAA etc.) și *biochimice* (reducerea insulinosecreției) (11). Durata sa este variabilă, depinzând atât de rata distrugerii celulelor insulare cât

Scanned with OKEN Scanner

și de necesarul insulinic, care poate să crească în anumite situații ca pubertatea, sau în afara acesteia, în cursul infecțiilor intercutanate (2, 3, 11).

Este cunoscut faptul că debutul clinic al DID presupune distrucția a minimum 80–90% din masa celulelor beta, desfășurarea procesului autoimun fiind, de regulă, lentă (luni–ani) sau foarte lentă (slow–onset diabetes), ceea ce permite identificarea unor anomalii ale imunității (markeri) cu mult timp (până la 15 ani) înaintea primelor semne evidente de boală (2, 3, 11). Astăzi se știe însă că numai o mică proporție dintre subiecții ce posedă aceste stigmate imunologice vor dezvolta ulterior DID, sugerând faptul că inițierea procesului autoimun este relativ frecventă, în timp ce desfășurarea sa propriu-zisă, având ca final apariția bolii, are loc numai la o minoritate (4).

Prevenirea apariției DID înseamnă aplicarea unui tratament de lungă durată asupra unor subiecți aparent sănătoși din punct de vedere clinic, majoritatea copii sau tineri, cu speranța că, în acest fel, se va reuși reducerea semnificativă a proporției celor ce vor deveni diabetici. Această eventualitate este contrabalansată de posibilele efecte adverse ale medicamentelor și de probabilitatea ca terapia să nici nu fi fost necesară (2, 4).

Așadar, deși existența și caracteristicile prediabetului reprezintă condiția favorabilă aplicării unor programe de prevenție a DID, întrucât, până în prezent, rezultatele acestora nu sunt deosebit de favorabile, apar o serie de probleme etice, legate de raportul dintre risc și beneficiu, la fiecare caz în parte (4). De aceea, este absolut obligatorie definirea corectă a grupului de pacienți care pot beneficia cu adevărat de terapia preventivă.

II. PREDICȚIA DID

Termenul „predicție" a fost preluat din limbajul astrologic și numai de curând aplicat în biologie și medicină (3); folosirea sa este oarecum improprie, întrucât, în ceea ce privește comportamentul viitor al sistemelor biologice, există extrem de puține certitudini. De aceea, în cazul DID, este preferabil să se discute despre *aprecierea riscului apariției bolii* decât despre „predicție", respectiv despre *reducerea acestuia* în locul „prevenției (3).

În mod similar, nici cuvântul „prediabet" nu este întru totul justificat, deoarece el implică în mare măsură obligativitatea apariției ulterioare a DID, ceea ce nu este adevărat.

Apreciat după datele din literatură, prediabetul a fost descris extrem de rar, la ora actuală fiind cunoscuți numai 100–200 de subiecți studiați prospectiv de la starea de nediabetici la aceea de pacienți cu DID (3). Totuși, există multă încredere în posibilitatea predicției bolii prin dozarea nivelurilor autoanticorpilor circulanți și a secreției de insulină ca răspuns la administrarea intravenoasă de glucoză (2). Un volum foarte mare de muncă în acest domeniu se adresează identificării acelei etape în desfășurarea procesului patogenic al bolii „de unde nu mai există întoarcere" („point of no return"), în prezența căruia asumarea

Scanned with OKEN Scanner

unor riscuri legate de intervenţia terapeutică este justificată (3). De aceea, această strategie tinde spre o *specificitate* a predicţiei de 100%, ceea ce implică o scădere inevitabilă a *sensibilităţii* sale (3). Cu alte cuvinte, cu cât este mai mare probabilitatea ca un grup restrâns de indivizi să dezvolte DID, cu atât mai mare este proporţia celor care, având un risc ceva mai mic, judecând după numărul şi importanţa markerilor, vor fi excluşi, ei dezvoltând totuşi boala (2, 6). Aprecierea riscului de a deveni diabetici al acestora din urmă (marea majoritate) se bazează pe un alt tip de strategie, ce permite evaluarea unui grad mai redus de probabilitate, caracterizată printr-o sensibilitate mare, dar, inevitabil, printr-o specificitate mică (3).

Sensibilitatea (capacitatea unui test sau a unei metode de a identifica în mod corect subiecţii bolnavi) şi *specificitatea* (probabilitatea de a identifica pe aceia sănătoşi) sunt elementele ce definesc cele două strategii complementare ale predicţiei DID (figura 1).

Prima (A) se referă la identificarea unui *număr mic* de subiecţi la care *riscul DID este extrem de mare* (specificitatea predicţiei apropiată de 100%), prin metodele prezentate în figură, scopul acestei strategii fiind *prevenirea* (sau, mai corect, reducerea riscului) apariţiei bolii în aceste cazuri.

Cea de-a doua (B), complementară primei, îşi propune depistarea *tuturor* subiecţilor cu risc pentru DID, adresându-se populaţiei generale (deci cu o sensibilitate a predicţiei apropiată de 100%, dar cu o specificitate mult mai mică), urmărind, în mod ideal, *reducerea incidenţei bolii.*

Ambele tipuri de strategii presupun utilizarea unor markeri genetici, imunologici şi metabolici ce definesc riscul pacienţilor respectivi de a dezvolta DID. El poate fi reprezentat sub forma unui *arbore de predicţie* („decision tree") (figura 2), care arată că acest risc este mult prea mic atunci când este apreciat cu ajutorul unui singur test şi creşte în paralel cu numărul markerilor prezenţi, ajungând, în final, la valoarea predictivă pozitivă dorită (2, 3).

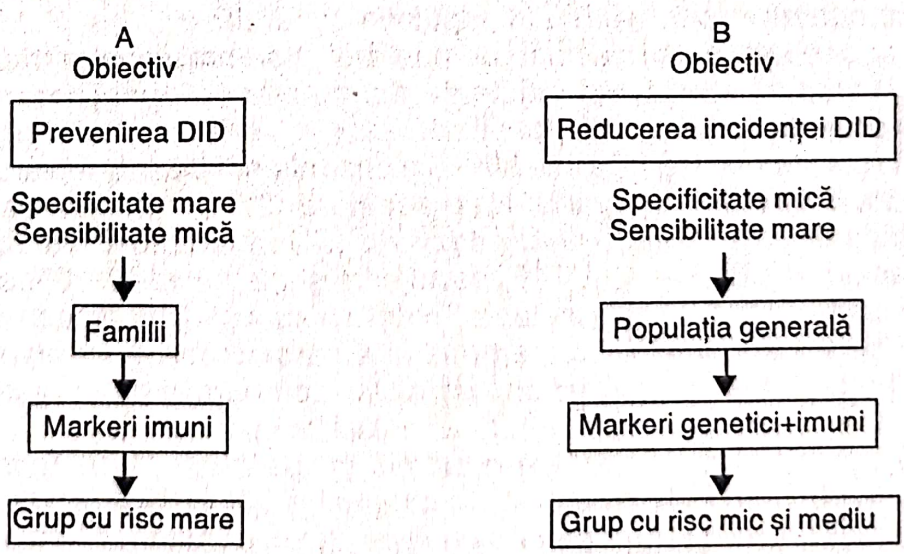


Figura 1. Strategii complementare în predicţia DID (3).

Scanned with OKEN Scanner

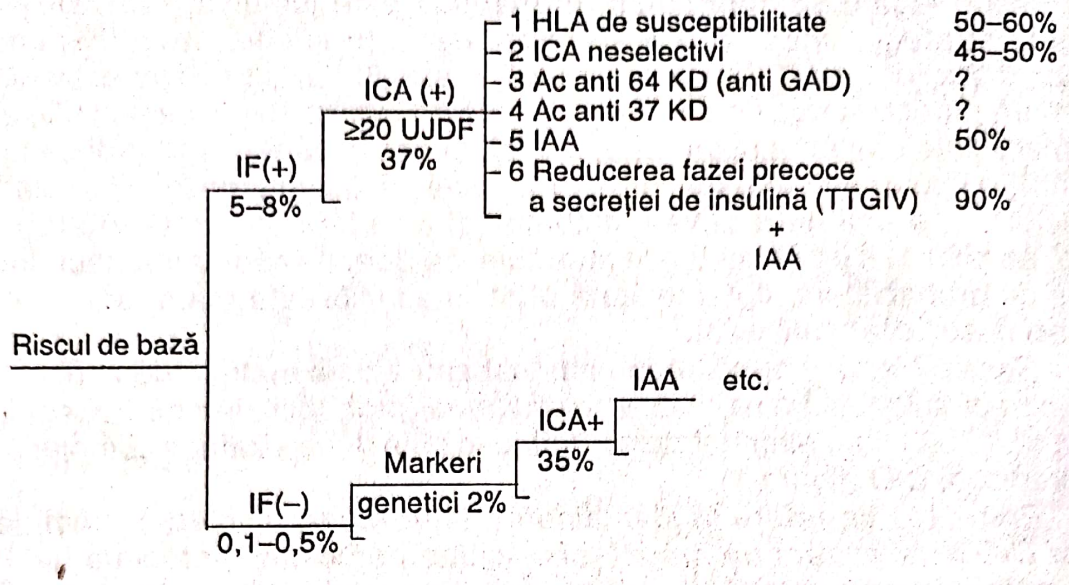


Figura 2. Arborele predictiv și riscul DID (2, 3, 6).

unde: IF=istoric familial; ICA=anticorpi anticitoplasmă celule insulare; GAD=decarboxilază a acidului glutamic; IAA=anticorpi antiinsulinici; UJDF=Unități propuse de Juvenil Diabetes Foundation.

1) **Riscul de bază** al apariției DID depinde de vârstă, atingând un vârf la pubertate pentru ca apoi să se mențină constant, la valori mici, pe toată perioada de adult (Laakso, Pyorăla, citați de 3). Ca urmare, orice test, de pildă ICA, va avea o valoare predictivă mai mare la copil decât la adult.

2. **Istoricul familial (IF)** este primul determinant major al riscului individual pentru DID (2–6). Un procent de 5–8% din rudele de gradul I (părinți, frați, surori) ale unui copil bolnav au de-a lungul întregii vieți riscul de a dezvolta boala, comparativ cu 0,1–0,5% în populația generală (2).

Mai departe, riscul depinde de numărul și semnificația markerilor imunologici, genetici și metabolici existenți, majoritatea informațiilor referitoare la aceasta provenind din studiile familiale:

a) *ICA* sunt prezenți la 70–80% din cazurile noi de DID la vârsta copilăriei și la 5–8% din rudele de gradul I ale acestora (2). Un procent de 37% dintre subiecții cu IF și cu ICA≥20 UJDF dezvoltă DID în următorii 5 ani (2), iar dacă titrul acestora depășește 40 UJDF, riscul este și mai mare (8–10% pe an) (4, 7).

b) *ICA „restrictivi"* sau „selectivi" sunt un subtip ce afectează predominant celulele beta ale insulelor Langerhans și a căror prezență se asociază cu un risc mult mai redus de progresiune spre DID comparativ cu cel conferit de ICA „neselectivi", orientați împotriva tuturor celulelor insulare (2, 4).

c) *autoanticorpii împotriva proteinei insulare de 64 KD (anti GAD)* sunt prezenți la 80% din rudele de gradul I ale pacienților cu DID (2); titruri crescute pot fi întâlnite însă și la persoanele ce nu dezvoltă ulterior boala. Întrucât ei corelează puternic cu ICA selectivi, este posibil ca proteina insulară de 64 KD să fie antigenul specific împotriva căruia aceștia sunt direcționați. În schimb,

Scanned with OKEN Scanner

autoanticorpii împotriva unui fragment proteic insular de 37 KD, distinct față de GAD, corelează semnificativ cu ICA neselectivi și par a fi markerii unui risc crescut pentru DID (2, 4, 7);

d) *markerii adiționali,* ce cresc riscul apariției DID la rudele ICA pozitive, sunt: *antigenele HLA de susceptibilitate, IAA* [ce au o semnificație prognostică redusă în absența pozitivității ICA, dar combinația celor două tipuri de anticorpi este înalt predictivă (>50%) (2)] și *testul de toleranță la glucoză intravenos* (TTGIV), extrem de valoros în aprecierea funcției celulelor beta, întrucât debutul clinic al DID este precedat de scăderea progresivă a secreției de insulină și, mai ales, a fazei sale precoce (2). Aceasta reprezintă suma valorilor insulinemiei după 1 și 3 minute de la injectarea intravenoasă a glucozei, iar reducerea sa sub 48 µU/ml (sub o percentilă) (4) are o valoare predictivă de peste 90% pentru apariția DID la rudele de gradul I, ICA și IAA pozitive (2).

3. **Predicția DID la subiecții fără IF** este, de asemenea, importantă, întrucât ei reprezintă 90% dintre viitorii pacienți. În aceste situații, realizarea unui program screening trebuie să se bazeze pe combinarea markerilor imunologici (ICA) cu cei genetici (HLA), întrucât valoarea predictivă a fiecăruia dintre ei este foarte mică: numai 5–10% din cei cu ICA (+) devin diabetici în următorii 5 ani și, respectiv, 2% din cei cu HLA predispozant progresează spre DID pe parcursul întregii vieți (2).

În schimb prezența ICA la subiecții cu HLA de susceptibilitate crește riscul DID în populația generală la 35% în 5 ani, valoare ce justifică intervenția terapeutică cu agenți netoxici (2).

III. PREVENȚIA DID

Prevenirea DID, idealul tuturor diabetologilor și cercetătorilor, deși încă numai o perspectivă, este totuși posibilă.

Încercările efectuate până în prezent se adresează subiecților cu risc crescut, la care probabilitatea apariției bolii se apropie de 100%. Aceștia sunt: rudele de gradul I ale pacienților cu DID care au ICA în titru semnificativ (ideal ≥40 UJDF) și markeri adiționali de susceptibilitate (IAA și pierderea fazei precoce a secreției de insulină). Conform estimărilor, riscul apariției bolii în următorii 3 ani la acești indivizi depășește 90% (2, 3, 4, 7).

În funcție de etapa etiopatologică la care are intenția să intervină, prevenția se clasifică în primară și secundară (1).

1. **Prevenția primară** constă în evitarea declanșării procesului autoimun prin măsuri ce vizează, pe de o parte, *susceptibilitatea genetică* (încă nerealizabilă și de altfel dificilă într-o boală poligenică, cum este DID) și *eliminarea factorilor de mediu* (2). Aceasta din urmă se referă în special la infecțiile virale implicate în diabetogeneză (a căror rezolvare printr-o simplă vaccinare ar fi una dintre cele mai simple și mai eficiente măsuri de prevenție primară ce pot fi imaginate, dar încă neaplicabilă datorită lipsei cunoașterii precise a agentului

Scanned with OKEN Scanner

etiologic responsabil) (2), și la îndepărtarea din alimentația sugarului predispus genetic a laptelui de vacă, ce conține albumină serică bovină, măsură posibilă teoretic și aflată în curs de cercetare (2, 8).

2. **Prevenția secundară** are ca obiectiv oprirea, sau cel puțin încetinirea procesului autoimun beta distructiv, ceea ce pare a fi, la ora actuală, realist și posibil (1). În majoritatea lor, studiile de prevenție secundară cuprind *pacienți recent diagnosticați* cu DID la care efectul imunoterapiei este apreciat pe baza creșterii nivelului plasmatic al peptidului C, a scăderii necesarului de insulină exogenă și a valorii HbA_{1c} în cursul și la sfârșitul perioadei de tratament, precum și prin procentul de remisiuni complete induse de drog (1, 2) în comparație cu cel al unui lot martor, netratat. Un număr mai redus sunt studii pilot ce cuprind *subiecții aflați în perioada de prediabet,* cu caracteristicile expuse mai sus, supuși imunoterapiei și urmăriți prospectiv, în scopul aprecierii evoluției procesului patogenic și al apariției, sau nu, a DID. Durata intervenției, în toate aceste cazuri, este limitată (câteva luni-1 an) datorită efectelor adverse numeroase și importante ale medicamentelor folosite.

Harrison și colab. (citați de 2) au elaborat în 1990 o clasificare a mijloacelor de prevenție secundară a bolii, chiar dacă majoritatea metodelor expuse nu au fost încă evaluate din punct de vedere al eficacității.

a. *Imunosupresie nespecifică:* glucocorticoizi, citostatice (azathioprină, fludarabină), globulină anti-limfocitară, anticorpi monoclonali, iradiere totală a organelor limfoide sau a pancreasului.

b. *Imunomodulare nespecifică:* plasmafereză, transfuzie leucocitară, gama-globulină, alfa-interferon, levamisol, ciamexonă, teofilină, acizi grași omega-3 polinesaturați, fototerapie.

c. *Imunoterapie semispecifică* (orientată împotriva unei componente a răspunsului imun): ciclosporină A, anticorpi împotriva receptorilor pentru interleukină-2 și interleukină-1, factorul de necroză tumorală (TNF), gama-interferon.

d. *Imunoterapie specifică:* anticorpi monoclonali anti-idiotip împotriva receptorilor celulelor T, vaccinare cu clone sau receptori ai celulelor T inactivate specific cu autoantigen, inducere a toleranței imune orale.

e. *Agenți antiinflamatori:* împotriva radicalilor liberi ai oxigenului (nicotinamidă, superoxiddismutază, vitamina E), antimalarice (hidroxiclorochină), săruri de aur, inhibitori ai ciclooxigenazei, indometacin, ketotifen, glutathion.

f. *Activatori ai regenerării celulelor beta:* insulină.

Numeroasele mijloace de intervenție imună existente sau potențiale pot fi împărțite artificial în: a) agenți disponibili la ora actuală (imunosupresoarele și imunomodulatoarele nespecifice, antiinflamatoarele) și b) droguri aflate încă în stadiul de concepție (imunomodulatoarele semispecifice și specifice, activatorii regenerării celulelor beta).

În cele ce urmează vom expune câteva date despre aceste mijloace de terapie imună.

Glucocorticoizii (de pildă, prednison 2 mg/kg/zi timp de 10 săptămâni) au fost utilizați la *pacienții cu DID recent diagnosticat,* cu rezultate pozitive (creșterea duratei remisiunii complete a nivelului plasmatic al peptidului C,

Scanned with OKEN Scanner

normalizarea valorii HbA_{1c}) (Elliott, citat de 2), dar limitate de numărul mare de efecte adverse (10).

Azathioprina, administrată aceleiași categorii de bolnavi în doze de 2–2,5 mg/kg/zi timp de 12 luni (studiile Melbourne 1985 și 1989, citate de 1 și 2), a avut efecte favorabile asupra secreției pepetidului C și a echilibrului glicemic. Procentul de remisiuni complete după 1 an de tratament, deși mai mare decât la lotul martor, nu a fost totuși foarte important și nu s-a modificat semnificativ în cazul asocierii la azothioprină a prednisonului (2 mg/kg/zi) (studiile Gainsville, 1988 și 1991, citate de 1 și 2). Remisiunea a încetat brusc o dată cu oprirea administrării drogului (1). În plus, în studiul Melbourne 1989, efectuat pe pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 20 de ani, la grupul tratat cu azathioprină nu s-a semnalat nici o remisiune completă, deși valoarea peptidului C a fost semnificativ mai mare după 3 și respectiv 6 luni de tratament. (2). Ca o concluzie a tuturor încercărilor efectuate cu acest drog s-a menționat faptul că vârsta înaintată la debutul DID, echilibrul glicemic inițial mai bun și limfopenia au fost factorii predictivi ai răspunsului favorabil (4).

Ciclosporina A este exemplul de bază al imunoterapiei semispecifice, acțiunea sa efectuându-se prin blocarea într-o fază precoce a răspunsului imun, respectiv a activării celulelor T helper CD_4 pozitive (4). Ea reprezintă primul drog imunosupresor studiat intensiv, care, administrat imediat după debutul clinic al DID (în primele șase săptămâni), crește în mod semnificativ frecvența și durata remisiunii complete (1, 4, 8, 10). Beneficiul maxim a fost observat la pacienții cu funcție secretorie insulinică reziduală încă mare (4), la cei cu o durată scurtă a simptomelor tipice DID, precum și în cazurile la care debutul clinic al bolii nu s-a însoțit de cetoacidoză, în condițiile unor doze ce au realizat o concentrație plasmatică a substanței de minimum 300 ng/ml (2). Rata remisiunii complete, atât la 6 cât și la 12 luni, a fost mai mare în cazul adulților decât al copiilor (2), sugerând că ciclosporina A este mai puțin eficientă în procesele cu distrucție rapidă, mai frecvente la vârsta copilăriei. Oricum, toți pacienții cu remisune completă au redevenit insulinodependenți după perioade variabile (1–3 ani) de tratament continuu (4), de remarcat fiind faptul că recăderea s-a produs frecvent în absența scăderii valorilor bazale și stimulate ale peptidului C, ceea ce susține ipoteza că încetarea remisiunii nu se datorează progresiunii distrucției celulelor beta, ci instalării unei stări de insulinorezistență (2).

Utilizarea ciclosporinei A în *perioada de prediabet* este problematică datorită toxicității sale, renale în mod deosebit (4, 8, 10), chiar dacă aceasta este dependentă de posologie și reversibilă (1).

Nicotinamida este o vitamină din grupul B, hidrosolubilă, derivată din acidul nicotinic. Efectul său în prevenirea diabetului experimental este discutat de aproape o jumătate de secol (Lazarow 1947, Dulin 1969, citați de 2), iar mecanismul prin care acesta se poate realiza este complex: a) îndepărtarea din organism a radicalilor liberi ai oxigenului, împiedicând astfel alterarea ADN-ului celular; b) refacerea conținutului în NAD al celulelor beta insulare, favorizând sinteza insulinei; c) inhibiția expresiei antigenelor clasei a II-a a complexului major de histocompatibilitate la suprafața celulelor insulare și d) protejarea

Scanned with OKEN Scanner

celulelor beta de agresiunea citotoxică mediată de macrofage și, mai puțin, de aceea a limfocitelor T (1).

Acțiunea nicotinamidei a fost evaluată în numeroase studii clinice la pacienții cu *DID recent diagnosticat* (Marsilia 1987 și 1989, Barcelona 1989, Denver 1990, Istanbul și Nisa 1991, Roma 1989 și 1991, citate de 1). Făcând abstracție de diferențele existente, referitoare la metodologia adoptată, la doza utilizată și la vârsta populației, efectele favorabile asupra duratei și frecvenței remisiunii complete demonstrează că drogul încetinește evoluția procesului beta-distructiv (1, 2, 10, 11). Totuși, rezultatele sunt modeste atunci când medicamentul este administrat în stadiul de diabet clinic (1, 4). De aceea, a început să fie cercetată acțiunea nicotinamidei în doze de 150–300 mg/an de vârstă/zi (până la maximum 3 g/zi) în *perioada de prediabet*, în studii-pilot pe rude de gradul I ICA pozitive ale pacienților cu DID (2, 4, 10). Elliot și Chase (citați de 1, 2, și 4) au arătat că toți cei 14 copii ICA pozitivi (>10 UJDF) și cu o secreție insulinică sub percentila zece, tratați cu nicotinamidă, nu au dezvoltat DID timp de 6 până la 40 de luni. În schimb, Herskowitz și colaboratorii (citați de 1, 2, și 4), administrând drogul la trei rude de gradul I ICA pozitive și cu secreție insulinică sub o percentilă, au raportat persistența ICA și a IAA precum și a alterării TTGIV, toți subiecții dezvoltând DID. Aceste date sugerează că nicotinamida nu este activă dacă tratamentul va fi început după anularea fazei precoce a secreției de insulină, eficiența ei fiind maximă în cursul etapelor inițiale ale disrucției celulelor beta (2, 4, 10, 11). Toxicitatea medicamentului este redusă, chiar dacă sunt folosite doze farmacologice (25 mg/kg) de 100–150 de ori mai mari decât aportul zilnic recomandat (2, 10). Tratamentul este acceptat cu ușurință de către pacienți, iar la ora actuală este în curs de desfășurare un studiu european multinațional cu nicotinamidă administrată în perioada de prediabet (2).

Insulina. S-a constatat recent că terapia insulinică este capabilă să întârzie apariția insulitei la șoarecele NOD și șobolanul BB.

Mecanismele propuse se referă la efectul imunomodulator, la inducerea toleranței imune și la reducerea exprimării antigenice la suprafața celulelor beta, crescând în acest fel capacitatea insulinosecretorie reziduală (1, 2).

La pacientul cu DID, terapia insulinică intensivă cu ajutorul pancreasului artificial (Biostator), timp de două săptămâni începând cu momentul diagnosticului, s-a concretizat în inducerea (la un an de la debutul bolii) a unor valori mai mici ale HbA_{1c} și, respectiv, mai mari ale peptidului C stimulat, comparativ cu un grup de control (1, 2, 4).

Pe aceste baze, au fost inițiate studii de „insulinoterapie profilactică" la subiecții prediabetici (1, 2, 4, 9). Jackson (citat de 1) a raportat rezultate preliminare la șase subiecți cu risc crescut pentru DID, tratați cu două injecții de insulină zilnice (0,2 U/kg), având ca obiectiv menținerea unor glicemii à jeun de 60–80 mg%, care, după doi ani de urmărire, nu au dezvoltat boala. Date preliminare similare au fost obținute de Keller (citat de 2) și de Rodriguez-Villar (9), iar în prezent se află în curs de desfășurare studii multicentrice cu insulină administrată profilactic în perioada de prediabet (2).

Scanned with OKEN Scanner

Perspective ale imunoterapiei

Cercetările actuale în domeniu sunt orientate în două direcții diferite: a) caracterizarea antigenului țintă beta celular sau a clonelor limfocitare autoreactive (*imunoterapia specifică*) și b) controlul răspunsului imun dependent de limfocitele T *(imunoterapie semi-specifică)* (1).

Imunoterapia specifică, aflată la ora actuală în curs de cercetare pe modele animale, se bazează pe caracterizarea antigenului țintă beta celular (și constă în vaccinarea cu antigen specific, blocarea recunoașterii antigenului de către anticorpii specifici) sau pe aceea a clonelor limfocitare (vaccinare cu clone T antigen-specifice). O altă formă de imunoterapie specifică este *inducerea toleranței imune* orale, fundamentată pe constatarea faptului că ingestia unui antigen solubil poate produce o stare de hiporesponsivitate (2). În cazul DID, insulina administrată oral la șoarecii NOD (0,5 mg/ml apă) reduce insulina și întârzie debutul bolii (1, 2). Așadar, utilizarea orală a insulinei în perioada de prediabet este posibilă, întrucât ea nu este antigenul sensibilizant primar, iar digestia sa poate crea o stare de toleranță imună cu efecte benefice. Această teorie stă la baza unui studiu multicentric ce folosește insulină administrată per os la membrii familiilor copiilor cu DID (2).

Imunoterapia semi-specifică folosește anticorpi monoclonali și se bazează pe efectul lor de a distruge sau inhiba diverse funcții limfocitare. Au fost obținuți recent anticorpi recombinanți umanizați care, spre deosebire de cei de origine animală, au un efect citotoxic mai important și o durată mai lungă de acțiune (1). Aceștia sunt molecule hibride formate dintr-un ligand director (anticorp monoclonal sau citokină) și o toxină (1). Exemple în acest sens sunt *anticorpii anti CD5, anti CD25, anti CD4, complexul interleukină-2-toxină* (difterică) (1, 2). Acesta din urmă combină interleukina 2, dirijată împotriva limfocitelor T activate, cu lanțul alfa al toxinei difterice (Kelley, citat de 1 și 2). Cu toții sunt în curs de a fi testați în studii-pilot efectuate la pacienții cu DID recent depistat (1).

În concluzie, majoritatea cercetătorilor în domeniu sunt astăzi convinși că, beneficiind de metodele existente de dozare selectivă a autoanticorpilor și de testare metabolică, predicția DID este posibilă (2, 4).

Instituirea imunoterapiei în momentul debutului clinic al DID are o valoare limitată datorită distrucției masive a celulelor beta deja existentă. De aceea, se impune necesitatea tratării prin acest mijloc a unor indivizi încă asimptomatici, deci înainte ca ei să devină diabetici. La ora actuală se află în curs de desfășurare cel puțin trei tipuri de studii mari asupra subiecților nediabetici, ICA pozitivi, aflați în faza de prediabet, și anume: cele cu insulină (Joslin Diabetes Center, Boston și Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Denver), cu nicotinamidă (Auckland, Roma și Marsilia) și cu ketotifen (Düsseldorf) (4).

În următorii ani se va cunoaște, cu siguranță, dacă aceste medicamente sunt sau nu eficiente în prevenirea apariției bolii la rudele ICA pozitive ale pacienților cu DID (4).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

PROBLEME PSIHOLOGICE ALE COPIILOR ŞI ADOLESCENŢILOR CU DIABET ZAHARAT INSULINODEPENDENT

Bela Bartus, Wolfgang Hagge

I. INTRODUCERE

Implicarea istorică a psihologiei în diabetul zaharat insulinodependent (DID) a fost îndreptată spre găsirea unor eventuale corelaţii între trăsăturile personalităţii şi predispoziţia către această boală. Ipoteza existenţei unei „personalităţi diabetice" specifice nu a fost însă confirmată de observaţia empirică. Într-o trecere în revistă a literaturii apărute între anii 1940 şi 1980, Dunn şi Turtle (3) afirmă: „nu există o personalitate de tip diabetic unică şi direct asociată diabetului, distinctă de restul tipurilor de personalitate asociate cu boli cronice".

Totuşi, ulterior s-a arătat că incidenţa tulburărilor psihologice şi de comportament este mai mare la diabetici decât la grupul de control şi, drept consecinţă, cercetarea a trecut de la o abordare orientată spre personalitate la una ce vizează interacţiunea dintre DID şi factorii psihosociali.

Efectele debutului şi evoluţiei bolii asupra dezvoltării şi maturării funcţiilor cognitive şi emoţionale şi asupra comportamentului copilului şi adolescentului cu DID sugerează argumente pentru existenţa unor diferenţe semnificative între aceştia şi subiecţii nediabetici de aceeaşi vârstă.

Scanned with OKEN Scanner

II. ASISTENȚA PSIHOLOGICĂ A COPIILOR DIABETICI ȘI A FAMILIILOR LOR

Copiii cu DID și familiile lor par să aibă o înclinație crescută către un larg spectru de probleme psihosociale. Concepția actuală privind tratamentul micilor pacienți necesită o echipă multidisciplinară formată din pediatru, educator, dietetician, asistent social și psiholog. Superioritatea acestei concepții terapeutice față de cea convențională, monodisciplinară, a fost demonstrată de către Laron și colab. (8), care au arătat că integrarea școlară și socială, complianța și controlul metabolic au fost mai bune în cazul îngrijirii multidisciplinare. Importanța psihologiei clinice în terapia inițială și de lungă durată a DID la copil și adolescent a devenit tot mai mare, Eiser (4) arătând că „probabil nu există o altă boală în care psihologia să fie atât de importantă ca în diabet", asistența psihologică fiind necesară chiar din prima zi a celei dintâi spitalizări, contribuind la o mai rapidă depășire a crizelor induse de debutul bolii; intervențiile ulterioare ale psihologului ajută la formarea motivației copilului și familiei pentru educație, autocontrol și autoterapie. Apariția frecventă a unor probleme mentale, comportamentale și familiale, în decursul vieții, necesită de asemenea terapie psihologică. Eficacitatea unui asemenea sprijin psihologic este adesea determinată de organizarea și structura acestuia. Pentru copii și părinți există o reținere în abordarea psihologului neexperimentat în problemă și necunoscut familiei, însă un psiholog ce face parte din echipa terapeutică încă de la începutul bolii le apare mai competent și de încredere, el fiind consultat cu mai puțină jenă și cu efecte clinice foarte bune.

1. Consecințele diabetului pentru copil și familia sa

Ca și în cazul altor boli cronice, DID reprezintă o schimbare pentru copil și familia lui, la trei niveluri psihologice diferite.

La nivel cognitiv, familia trebuie să învețe despre această boală: ce este, care îi sunt complicațiile și prognosticul, de ce și cum trebuie tratată. Părinții trebuie să-și schimbe visurile și așteptările privind viitorul copilului, fiind obligați să-și planifice și să-și ajusteze viața și activitatea în limitele impuse de DID și de terapia sa.

La nivel emoțional, copilul și părinții resimt o permanentă amenințare a vieții, aceștia din urmă temându-se de deteriorarea sănătății copilului. Necesitatea unui echilibru permanent, artificial acum, al unui proces autonom, cum este reglarea glicemiei, predispune copilul la o dependență crescută față de părinți sau de alte persoane, cu apariția unor probleme de dezvoltare, ce conduc la o cunoaștere a propriului corp nepotrivită vârstei copilului. Aceasta înseamnă reținerea de la unele activități, deviații emoționale și de comportament, precum și scăderea considerației pentru propria persoană.

La nivel comportamental, tratamentul de fiecare zi al DID trebuie însușit și stăpânit, fiind necesare, de pildă, modificări ale modului de viață și de alimentație, planificarea timpului și deprinderea unor activități absolut obligatorii.

Scanned with OKEN Scanner

În plus, noi postulăm și schimbări sociale. Copilul cu DID este privit și tratat în mod diferențiat de către colegi. Viața socială devine mai complicată deoarece invitațiile și întrunirile trebuie organizate ținând cont de alimentele permise și de programul de tratament. Părinții nu pot fi excluși din acestea, atât timp cât ei sunt răspunzători de terapia copilului. Izolarea socială a familiei după apariția afecțiunii este cauzată uneori de lipsa de informații a rudelor și prietenilor privind boala.

2. Diabetul ca eveniment primejdios

După stabilirea diagnosticului, copilul și părinții sunt confruntați cu amenințarea și povara unei afecțiuni cronice care durează toată viața. Cercetările au arătat că problemele psihologice sunt cu atât mai mari cu cât boala este mai importantă, mai necontrolabilă, mai neplăcută și mai neașteptată. Aceste afirmații sunt adevărate și pentru DID, fiindcă el apare *cel mai adesea în mod neașteptat* (fiind o boală rară la copil), este *nedorit* din cauză că produce grave complicații, precum cecitatea sau amputația, *nevindecabil* (fiindcă, într-adevăr, nu există cale de vindecare sau măcar de inducere a unei remisiuni de durată) și, în fine, *influențează starea de bine a copilului* și a familiei sale.

3. Discuția inițială cu părinții

În discuția inițială, părinții iau cunoștință de la pediatru de informații neplăcute și neașteptate; de aceea această primă întâlnire trebuie să fie cât mai puțin stresantă, astfel ca familia să-și poată stăpâni emoția și să înțeleagă sfaturile date. Este bine ca mama și tata să fie prezenți concomitent, astfel încât să primească același mesaj inițial. Este de asemenea necesar ca ei să nu se simtă judecați pentru teama lor, să fie încurajați în a pune orice întrebare doresc și să simtă simpatie pentru realizarea unei comunicări om la om. Pediatrul ce conduce primul interviu trebuie să fie diabetolog cu experiență, implicat în îngrijirea ulterioară a pacientului.

Este bine ca prima întâlnire cu părinții să aibă loc în absența copilului, din trei motive:

– acesta este nematurat emoțional și fizic și de aceea nu poate înțelege informațiile despre boală;

– părinții sunt îngrijorați din cauza bolii copilului și a stării lui emoționale, ceea ce îi împiedică să se concentreze asupra informațiilor medicale pe care le primesc, fiind înclinați mai degrabă a proteja micul bolnav în privința datelor negative inerente, decât să-l asculte pe pediatru;

– este mai bine pentru următoarea întâlnire cu copilul fiindcă, părinții, având deja unele cunoștințe, sunt capabili să-l ajute pe acesta să se acomodeze cu noua situație.

4. Obiectivele primului interviu

Durata și obiectivele acestuia trebuie să fie planificate și limitate, deoarece chiar și pentru părinții cu formație intelectuală este dificil să-și

Scanned with OKEN Scanner

însușească un volum prea mare de date, din cauza încărcăturii emoționale în care se află.

În prima parte, medicul are menirea să prezinte informațiile despre caracterul cronic al bolii, ei trebuind să realizeze că DID nu este nici trecător, nici vindecabil, iar insulina constituie tratamentul pentru întreaga viață. Și totuși, pediatrul va încerca să arate că existența copilului va fi aproape normală, în ciuda acestor realități puțin favorabile, iar părinții nu au motive să se simtă vinovați pentru situația ivită.

În finalul interviului, vor fi prezentați membrii echipei terapeutice ce vor colabora în viitor cu copilul și familia acestuia, ceea ce uneori ar putea fi perceput ca o dovadă în plus a greutăților și amenințărilor ce îi așteaptă.

5. Prima întâlnire cu copilul

După interviul cu părinții, pediatrul trebuie să întâlnească copilul pentru o inițială discuție privind boala. În primul rând, fiecărui pacient îi vor fi prezentate motive care să-i reducă teama, chiar dacă acesta este într-o situație gravă. Experiența clinică arată că, după diagnostic, copilul este îngrijorat din trei motive: injecțiile de insulină, alimentația și interdicțiile privind viața normală. Noi nu putem să-l convingem de necesitatea injecțiilor de insulină dacă nu accentuăm asupra faptului că disconfortul este de scurtă durată. Discuțiile de lungă durată pe această temă nu ajută, mai ales în cazul preșcolarilor, la care ideea induce mai multă frică decât însăși procedura reală. Pentru școlari, informațiile inițiale privind insulina trebuie îndreptate mai ales spre importanța ei privind fortificarea fizică și creșterea.

Mulți copii și chiar părinți percep DID ca o dietă cu „pâine și apă". Ei se vor teme de pierderea plăcerii de a mânca și de aceea trebuie să li se spună că boala permite o alimentație variată, în anumite cantități, cu condiția respectării unor reguli.

În fine, această afecțiune este privită ca o barieră pentru multe activități fizice și sociale. Din acest motiv se va insista asupra faptului că o viață normală este perfect posibilă dacă pacientul se supune tratamentului, că sportul favorit, întâlnirile cu colegii și îndeletnicirile preferate nu sunt limitate de către DID. Toate aceste informații vor reduce anxietatea copilului diabetic și îl vor ajuta să-și mențină optimismul.

III. ACOMODAREA SAU OBIȘNUINȚA CU BOALA

Reacțiile inițiale ale copilului și părinților după precizarea diagnosticului reflectă încercările de adaptare la noua situație. Kubler-Ross (7) a descris câteva faze ale manifestărilor față de boală, prima, cea de șoc, de scurtă durată, fiind dominată de puternice emoții, disperare și necaz. Următoarea, mai prelungită, este de negație, părinții sperând că diagnosticul poate fi eronat și

Scanned with OKEN Scanner

vindecarea va apărea curând. Atunci când ei vorbesc despre aceste speranțe, nu trebuie contrazişi sau apreciați negativ, deoarece nu acesta este nivelul lor intelectual, iar opiniile exprimate sunt rezultatul unui mecanism de apărare și contribuie la reducerea sentimentului de teamă.

În fine, urmează etapa de furie, supărare și ostilitate, îndreptate adesea împotriva medicilor, soțului (soției) sau a altor persoane, părinții percepând boala copilului ca pe o nedreptate, parțial și fiindcă sunt obligați să-și schimbe planurile de viitor și stilul de viață.

La orice nivel al „negocierii" bolii poate să apară depresia ca reacție față de un destin injust; sentimentul de vinovăție privind apariția DID poate, de asemenea, induce depresia și o adaptare dificilă. Părinții se întreabă cât de mult au contribuit ei înșiși la instalarea bolii, prin modul lor de comportament, de educație, de alimentație sau de atitudine generală. Factorii psihosociali, ca divorțul sau recăsătoria, sunt interpretați drept traume ce au indus debutul bolii. Părinții sunt, de asemenea, interesați de problemele de ereditate, multe familii făcând investigații în rândul membrilor acestor, în vederea depistării DID și, adesea, din acest motiv, apar probleme conflictuale exagerat de mari. Sentimentul de vinovăție cuprinde adesea și copilul. În funcție de vârstă și de capacitatea intelectuală, el dezvoltă fel de fel de teorii privind etiologia bolii și, cu cât este mai mic, cu atât acestea sunt mai concrete și unicauzale. În mintea lor, copiii sub 10 ani percep afecțiunea ca pe o pedeapsă pentru fapte rele sau obrăznicii comise.

Această perioadă de acomodare inițială este de obicei scurtă și durata sa este în funcție de sprijinul pe care familia îl primește din partea medicilor, rudelor sau prietenilor. Următoarea fază a adaptării este mult mai lungă și depinde de capacitatea copilului și părinților de a se obișnui cu DID și de a se împăca cu limitele și dificultățile determinate de tratamentul zilnic.

1. **Adaptarea cu diabetul**

Pentru lămurirea procesului de adaptare cu boala și pentru elaborarea de metode de sprijin în această direcție, expunem modelul așa-zisei neajutorări (neputință, inabilitate) dobândită („learned helplessness"), descris de Seligman (14).

Pe baza unor investigații, el sugerează că unele persoane prezintă deficiențe cognitive, emoționale și motivaționale după evenimente negative inevitabile, necontrolabile. Simptomele acestor deficiențe sunt similare cu cele din depresie: pasivitate, tristețe, anxietate, agresiune, autodesconsiderare. Seligman postulează că, în cursul expunerii la un eveniment negativ oarecare inevitabil și definitiv, o persoană poate învăța (afla) că prezența și severitatea acestuia sunt independente de încercările de a-l schimba și că, indiferent de ceea ce individul respectiv face sau nu face, evenimentul persistă. Ca rezultat, persoana învață pentru viitor că efortul sau reacțiile sale nu pot schimba o situație rea și efectele acesteia. De aceea ea va gândi că este neputincioasă și neajutorată, ceea ce va induce apariția simptomelor de mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

Debutul DID constituie un eveniment extrem de rău și nici copilul, nici părinții săi nu au vreo posibilitate să scape de această situație. Ei își dau seama că încercările lor nu au nici un efect asupra bolii, care nu poate fi influențată, ceea ce pare să inducă reacțiile emoționale alterate apărute în diferitele faze ale acomodării cu boala. Echipa terapeutică are obligația să prevină persistența senzației de neajutorare ce apare la început și care reprezintă un factor ce va altera controlul terapeutic în viitor. Afirmația se bazează pe rezultatele unui studiu privind această senzație de neputință, pe de o parte, și aderența la tratament și depresia, pe de altă parte. Autorii arată că depresia și controlul metabolic nesatisfăcător de lungă durată au corelat cu atitudinea de neputință a copiilor examinați. *Prin urmare, copilul și părinții nu sunt capabili să facă deosebirea între DID ca boală nevindecabilă și DID ca stare controlabilă.* Pentru ca ei să ajungă să diferențieze aceste două noțiuni este necesară asistența psihologică și educația individuală continuă.

IV. FACTORI PSIHOLOGICI ÎN EDUCAȚIA PACIENTULUI

În diabet, cea mai importantă parte a terapiei este efectuată de către pacienți înșiși, în cooperare cu echipa medicală. Pentru aceia dintre ei care sunt incapabili de autoterapie, au fost stabilite și evaluate programe de educație de rutină. Efectele unor asemenea eforturi de educație sunt diferite, unele studii arătând că nu există nici o legătură între nivelul cunoștințelor despre boală și gradul controlului metabolic, pe când altele descoperă o asemenea corelație. În afara reducerii glicemiei, principalele obiective ale programelor de educație sunt senzația de bine, calitatea vieții, funcțiile psihologice și starea de mulțumire cu tratamentul existent astăzi și cu respectarea lui. Rubin și colab. (10) apreciază că, după un program de educație ambulator de cinci zile, adulții au dovedit o ameliorare a autoestimării (autoprețuirii) și a controlului glicemic, pe lângă reducerea anxietății și a depresiei, efecte care s-au menținut și după un interval de timp de 6 luni.

1. Educația copiilor și adolescenților

La copilul și adolescentul cu DID, părinții sunt responsabili în cea mai mare măsură de tratamentul zilnic. Vârsta și dezvoltarea copiilor duc pe parcurs la apariția unor decalaje între cunoștințele lor și cele ale părinților, privind boala. Roth și colab. au arătat că părinții copiilor sub vârsta de 14 ani au mai multe cunoștințe decât părinții unor copii mai mari. Pe de altă parte, copiii mai mici de 14 ani posedă mai puține cunoștințe decât cei mai mari ca ei. Aceleași rezultate oferă și alte studii, ele fiind interpretate ca semne ale transferului de responsabilitate de la părinți la copil în cursul pubertății. Totuși, eficiența educației singură, asupra controlului metabolic, a fost pusă la îndoială,

Scanned with OKEN Scanner

evidențiindu-se că ameliorarea celui din urmă tinde să fie instabilă și de scurtă durată, ceea ce reflectă slaba legătură între cunoștințe și efectul lor practic. Sprijinul psihologic pe toată durata bolii poate să amelioreze această situație.

2. Materiale de educație

Materialele de educație privind DID trebuie să se adreseze stării cognitive și emoționale a pacienților, cu scopul întăririi motivației și creșterii înțelegerii afecțiunii. Acumularea de date de către bolnav nu este un proces neutru, deoarece acesta se confruntă personal cu boala. Materialele amenințătoare sau neclare pot determina reducerea efortului de învățare sau renunțarea la educație. Deci, cunoștințele oferite au chiar scopul să împrăștie teama indusă de debutul DID, frica de injecțiile de insulină, de dietă și de înțepăturile în deget, pentru dozarea glicemiei.

Materialele de educație trebuie să conțină întrebări interesante și teste de evaluare a cunoștințelor copilului despre boală și tratamentul ei. Pe lângă metodele de învățare, pregătirea capacității sociale este de o importanță deosebită, în special pentru adolescent, făcându-l pe acesta capabil să înfrângă piedicile externe ce reduc aderența la terapie. Într-un studiu pe 60 de copii diabetici cu vârsta între 10 și 16 ani, Deak și colab. au dedus că cele mai însemnate cauze ale monocomplianței sunt condițiile sociale, stările emoționale, pretențiile excesive față de bolnav și deficiențele de informare. Evenimente practice bine pregătite în prealabil, ca, de pildă, vizita la un restaurant, testarea glicemiei în public etc. sunt părți ale programului de educație ce îmbunătățesc capacitatea pacientului de a depăși obstacolele legate de terapie.

V. ASISTENȚA PSIHOLOGICĂ A COMPLICAȚIILOR ACUTE

1. Injecțiile

Îngrijirea copilului mic și a preșcolarului cu DID este cea mai dificilă, din cauza redusei lor capacități de a înțelege efectele reale ale tratamentului. Într-un studiu privind părerea copiilor mai mici de 6 ani asupra intervențiilor medicale s-a arătat că majoritatea le consideră pe acestea ca pedepse pentru greșeli de comportament. Beales afirmă că ei nu înțeleg cum injecțiile îi pot ajuta să devină sănătoși, percepându-le ca pe o rănire sau atac asupra corpului lor. Într-un alt studiu, Steward și Regalbuto găsesc că aceiași copii nu-și dau seama că seringile conțin medicamente, fiindcă nu pot vedea cum acestea pătrund în corp, ci văd cum doar acul penetrează țesuturile. În experiența

Scanned with OKEN Scanner

noastră, copiii mici cred că injecția este o pedeapsă, deoarece nu au o durere provocată de boala însăși, ci doar de acul seringii. Pe de altă parte, ei simt că injecția nu le modifică starea de bine general.

Aceste explicații prelogice duc la reacții de apărare ale copilului atunci când vede instrumentele de „pedeapsă" și, ca urmare, tratamentul devine frecvent o dramă familială și conduce la conflicte între părinți.

2. Reducerea durerii și fricii la copilul mic

În timpul primei spitalizări este indicat ca manevrele invazive, ca înțeparea degetului și injecția de insulină, să fie făcute de o soră experimentată, până ce părinții vor fi capabili și pregătiți emoțional să continuie, fiindcă, la început, aceștia din urmă sunt temători. Vederea seringilor, a acelor de injecție și a lanțetelor produce la multe persoane o mare anxietate și incertitudine. Este de datoria echipei medicale să-i familiarizeze pe părinți pas cu pas cu manevrele necesare. Ei gândesc adesea că determinarea glicemiei nu numai că rănește copilul, dar chiar vederea sângelui este un factor de stres suplimentar pentru acesta. Frica părinților poate fi redusă prin experiența personală, toți având obligația să-și injecteze ei înșiși, în prezența copilului, de câteva ori soluție salină normală și să-și determine glicemia. Aceasta îi va diminua acestuia rezistența la tratament. În caz că există diferențe între cei doi părinți în ceea ce privește ușurința și dorința de a face injecția, educația va avea loc cu fiecare separat, pentru a evita tensiunea nervoasă, de preferat cu aceiași membri, deja cunoscuți, ai echipei medicale.

3. Metode de reducere a durerii la copii

Principiul reducerii durerii se bazează pe faptul că transmiterea impulsurilor dureroase în sistemul nervos este mediată de procesele cognitive. La copilul mic, procesul cognitiv al impulsurilor dureroase poate fi influențat de enorma lor fantezie și capacitate de imaginație.

La început trebuie evaluată experiența acestuia privind durerea, unii dintre ei preferând să facă față situației, reducându-și anxietatea prin cooperare activă, pe când alții se simt mai cruțați prin reducerea sau evitarea semnalelor negative. În primul caz, sunt potrivite metodele de colaborare cu copilul (de pildă număratul cu voce tare, respirația adâncă sau fixarea pliului cutanat în timpul injecției), în ce-a de-a doua situație, caracterizată prin agitație, plânsul îi reduce tensiunea și de aceea el trebuie încurajat să-l înceapă chiar înaintea injecției.

Din contră, dacă copilul preferă să privească departe, în cursul injecției și să-și reprime teama, metodele distractive sunt cele mai indicate: o carte interesantă, o casetă cu un basm sau o jucărie favorită îi pot distrage atenția și ameliorează situația.

În toate cazurile, exercițiile de relaxare musculară practicate imediat înainte de injecție sunt benefice. Copilul trebuie învățat să-și întindă membrul inferior pentru scurt timp și să încerce să-și atingă degetele de la picior cu

Scanned with OKEN Scanner

mâna; tensiunea musculară de la început este urmată de o relaxare a coapsei la locul de injecție.

Copiii pot fi întrebați ce fac atunci când se lovesc la cot sau la genunchi; răspunsul obișnuit este că își masează zona dureroasă până ce durerea dispare. Această experiență poate fi folosită în mod invers, pacientul fiind încurajat să-și maseze și să-și preseze intens zona de injecție înainte de manevră, ceea ce diminuă considerabil durerea și-l ajută pe el să-și învingă frica.

La copilul mic, reacțiile anxioase asociate cu injecția de insulină sau înțepătura degetului pot fi reduse prin acțiuni de condiționare pozitivă. Paralel cu instrumentele neplăcute, copilului i se pot prezenta stimuli plăcuți, ca un mic dar, mâncarea ce urmează injecției sau o jucărie; cu cât copilul este mai mic, cu atât mai concret trebuie să fie stimulul pozitiv. Colectarea de puncte sau numere pentru cadoul promis este foarte atractivă pentru preșcolarul mai mare. De aceea este bine să se stabilească numărul de puncte necesare pentru primirea cadoului promis, ca și condiția că, după fiecare injecție fără probleme, copilul va primi un punct.

La copilul mare, metodele imaginative sunt cele mai indicate pentru reducerea fricii de tratament. El trebuie instruit să-și amintească un anume fapt cu o valoare pozitivă și să descrie aspectele cele mai plăcute ale acestuia, ceea ce duce la reducerea emoțiilor și îl face pe copil să treacă mai ușor peste procedură.

Metode de autorăsplată pot fi practicate și la copilul mare. Înainte de injecție, lui i se cere să-și imagineze ceea ce ar dori să facă după aceasta, așteptarea evenimentelor dorite contribuind la relaxare.

Exercițiile de reducere a durerii trebuie făcute cu un psiholog clinician sau cu un medic familiarizat cu metodele aplicate; ele trebuie planificate cu grijă și adaptate fiecărui pacient și familiei sale, ce trebuie convinși ca metodele propuse să fie folosite în continuare. Controlul continuu și modificarea metodelor aplicate sunt adesea necesare.

4. **Hiperglicemia**

Hiperglicemia și cetoacidoza recurentă sunt complicații frecvente în cursul DID, ultima fiind cauza principală de spitalizare a adolescentului diabetic. După Kovacs și colab. (6), scăderea complianței pare să fie cel mai des întâlnită și mai prelungită la mijlocul pubertății, perioadă în care la producerea hiperglicemiei contribuie, pe lângă modificările endocrine specifice, negarea de către pacient a responsabilității ce îi revine pentru propriul tratament. Elementul care permite afirmarea problemelor legate de hiperglicemie este discrepanța dintre valorile glicemice dozate la domiciliu (de regulă, mici) și cele ale hemoglobinei glicozilate (adesea mari), ceea ce sugerează falsificarea primelor, tratament insulinic insuficient și neaderență la dietă.

a. *Falsificarea valorilor glicemice reale*

O dată cu debutul pubertății, controlul metabolic se poate deteriora. Este dificil de spus dacă această deteriorare este legată de probleme psihologice ale

Scanned with OKEN Scanner

pubertății sau de greutățile în acomodarea cu boala; probabil, cel mai frecvent, este vorba de interacțiunea celor două categorii de factori. Prin urmare, este necesară o explorare detaliată a comportamentului general al pacientului și a adaptării lui psihosociale. Neadaptarea la diversele situații sociale, ca școala, munca, familia, sugerează că scăderea complianței poate fi o fațetă a hiperglicemiilor pubertale. Refuzul general al adolescentului de a se supune unor reguli și de a coopera cu adulții influențează tratamentul și responsabilitățile ce-i revin în autoterapie.

Un alt aspect al pubertății este tendința spre independență și preocuparea față de propria persoană. Pacienții de această vârstă consideră valorile glicemiei și dozele de insulină ca „proprietatea" lor personală și resimt interesul părinților privind „diabetul lor" ca pe un gen de control sau de constrângere. Examinările fizice frecvente ca și prezentarea valorilor glicemiei în această perioadă sunt percepute ca stresuri și încălcări ale intimității.

Adolescenții nu doresc să-și expună boala în public. De aceea uneori își scad doza de insulină și ingeră prea multe glucide pentru a fi siguri că în cursul activităților lor sociale nu vor apărea hipoglicemii. Pentru a-și mulțumi părinții și pediatrul, ei falsifică în final valorile glicemiei.

Un alt motiv al controlului glicemic insuficient la pubertate este scăderea sprijinului părinților, ale căror cunoștințe despre boală și tratamentul său diminuă în cursul anilor; în fine, acesta poate fi expresia maturizării și independenței. Într-un studiu prospectiv pe 4 ani privind efectele DID asupra dezvoltării psihosociale, la un număr de 108 adolescenți diabetici, Boeger și colab. au observat o întârziere semnificativă în dobândirea autonomiei față de familie. Aceste efecte ale DID asupra dezvoltării poate reflecta o protecție exagerată din partea părinților (a mamei în special). Noi credem că în multe cazuri supraprotecția este o atitudine adecvată în vederea prevenirii sentimentului de frustrare al adolescenților. Aceștia se simt de regulă ușurați când părinții renunță la tentația de a se ocupa de boală, dar și un transfer brusc sau inadecvat al responsabilităților către ei poate determina o deteriorare a controlului metabolic și o creștere a încordării în relația părinte-copil. Gradul responsabilității transferate depinde de maturitatea emoțională și cognitivă a adolescentului și de priceperea și îndemânarea demonstrată în cursul autoterapiei. După cum au arătat Ingersoll și colab. (5), nivelele cognitive mai înalte și maturitatea socială a pacientului diabetic de această vârstă corelează cu un control metabolic mai bun. Deoarece nu toți adolescenții sunt capabili să-și testeze de rutină glicemia și să-și injecteze insulina, echipa medicală trebuie să-i încurajeze pe părinți să supravegheze aceste manevre, să continuie să se implice în tratamentul bolii copilului lor în cursul pubertății, abandonarea prea timpurie a responsabilității nefiind benefică.

b. *Reducerea dozei de insulină*

În pofida încercărilor de educare, în ajustarea dozei de insulină sunt implicați adesea factori psihologici. Doza de insulină reflectă, pentru mulți părinți și copii, severitatea DID. În aceste cazuri hiperglicemia poate să apară fiindcă părinții doresc să obțină un bun control metabolic cu doza de insulină cea mai mică posibilă. O concepție naivă despre sănătate este cea conform

Scanned with OKEN Scanner

căreia, cu cât un bolnav are nevoie de o doză mai mare dintr-un medicament, cu atât boala este mai gravă; în speță adică, o doză mai mare de insulină înseamnă o evoluție mai severă a bolii. Echipa medicală trebuie să insiste și să convingă copilul și pe părinții săi că doza de insulină trebuie să fie aceea care induce controlul metabolic cel mai bun, asigurând astfel o creștere normală și o stare generală bună. Adesea însă părinții ezită să crească doza în ciuda unor glicemii mari.

Un alt factor ce favorizează omisiunea sau reducerea insulinei este teama de hipoglicemie. După o hipoglicemie severă, copiii și părinții se simt mai siguri dacă glicemia este menținută deasupra normalului. Pentru aceștia este indicat un program de educație privind hipoglicemia, asemănător cu cel descris în capitolùl următor.

c. *Omisiuni în dietă*

Dieta și nutriția sunt, atât pentru copil cât și pentru părinți, cele mai dificile aspecte ale terapiei de zi cu zi. La începutul bolii, problemele legate de dietă se referă la modificările obiceiurilor alimentare, pe când, ulterior, insuficienta aderență la respectarea planului meselor reprezintă cauza principală a hiperglicemiei.

d. *Probleme de dietă la copilul preșcolar*

La sugar și copilul mic cu DID, comportamentul alimentar este reglat direct de senzațiile de foame și de saţietate. Când apare senzația de foame, ei sunt incapabili să-și întârzie această necesitate și să aibă chiar scurte perioade de post, iar atunci când și-au atins un anumit grad de saţietate, își încetează imediat masa.

O altă problemă la aceste vârste este schimbarea frecventă a preferințelor alimentare, încât o mâncare acceptată cu puțin timp în urmă poate fi refuzată în mod neașteptat. La aceasta se adaugă caracterul întâmplător al perioadelor de somn și exercițiu, exagerări emoționale subtile și lipsa de colaborare la terapie.

Realizarea unui control glicemic optim la sugari și copiii mici este deci dificilă. Părinții nici nu trebuie obligați să-l obțină cu orice preț, un compromis între toleranța psihologică a copilului față de tratament și abilitatea părinților de a conduce terapia putând contribui la o situație acceptabilă. Sprijinul psihologic pentru familiile cu copii mici trebuie să conțină informații practice despre creșterea și despre influența acesteia asupra DID. Părinții tind să acorde o înțelegere exagerată micilor lor bolnavi, preferând mai degrabă să discute decât să aplice tratamentul în mod consecvent. Copiii mici nu aderă la dietă din cauză că nu-i simt necesitatea. De aceea psihologul trebuie să insiste asupra ideii că și ei, ca oricare alții, trebuie să se învețe să fie disciplinați și să respecte anumite reguli. Părinții trebuie să fie pregătiți să aplice metode ce se bazează pe admiterea unor mâncăruri favorite și să facă schimb de planuri cu alți părinți cu aceleași probleme. Aceste legături între părinți trebuie stimulate deoarece pot fi utile din punct de vedere practic prin schimb de sugestii, simțind că ei nu reprezintă unicate și că boala nu depinde de propria lor persoană.

În final, este obligatoriu ca planul meselor pentru copilul mic să fie individualizat în raport cu situația familiei și cu reacția micului pacient.

Scanned with OKEN Scanner

e. *Probleme de dietă la copilul de vârstă școlară*

Copilul școlar cu vârsta între 7 și 10 ani începe să înțeleagă unele aspecte ale tratamentului bolii lui, inclusiv planificarea meselor. Foamea spontană este controlată conștient mai bine și micul pacient colaborează mai ușor la respectarea regulilor și promisiunilor. Dorind să fie demn de încredere, având un naiv simț al dreptății, pentru el, trei probleme majore pot duce la nerespectarea dietei și la hiperglicemia consecutivă acestor abateri. Primul, copilul școlar începe să-și petreacă timpul în afara familiei, având posibilitatea să vadă mâncare și dulciuri la alți copii sau adulți și fiind obligat să reziste tentațiilor fără intervenția părinților.

În al doilea rând, el este provocat de reclame pentru dulciuri și alte alimente, unele adresate în mod țintit spre copii.

În fine, copilul școlar este foarte curios și interesat în noi experiențe și de aceea încearcă uneori să afle gustul unor noi alimente și dulciuri și să le testeze efectul asupra propriei glicemii.

Adeseori, părinții sunt uimiți de ușurința cu care descoperă dulciuri în buzunarele sau ghiozdanele copiilor lor, făcându-le impresia că aceștia nici măcar nu se gândesc să ascundă consumul unor alimente nepermise. Faptul poate fi interpretat ca semn al unui conflict interior între intenția de a respecta recomandările de tratament și atracția mâncării în general și a dulciurilor în particular. Conflictul poate degenera în sentimente de vinovăție, copiii considerând că în acest fel își dezamăgesc părinții.

Astfel de atitudini pot fi corectate prin psihoterapie. Adesea pacienții afirmă că nu obișnuiesc să se confeseze părinților cu privire la lipsa lor de complianță la dietă, temându-se de reacțiile de mânie sau de dezamăgire ale acestora. De aceea, o soluție ar fi aceea de a oferi posibilitatea înscrierii regulate în caietul de tratament a acestor „abuzuri alimentare". Părinții vor citi notițele și-și vor pregăti argumentele potrivite, prevenindu-se astfel reacțiile afective ale copilului și ale părinților și încurajându-se recunoașterea lipsei de complianță la dietă. Pot fi încheiate „contracte" între psiholog sau orice alt membru al echipei de îngrijire și pacient, pentru stabilirea unor obiective comune și realizabile referitoare la alimentație.

f. *Probleme de dietă la copiii mari și adolescenți*

În perioada pubertății multe din regulile de bază ale recomandărilor dietetice sunt neglijate. Schlundt și colab. (13) au investigat situațiile care sunt considerate „obstacole" în calea realizării unei aderențe depline la dietă a diabeticilor cu vârsta cuprinsă între 13 și 19 ani. Rezultatele au arătat că această complianță este influențată de o serie de factori, cei mai importanți fiind prezența la masă a unor prieteni sau colegi, evenimente sociale speciale, precum și tendința celor din jur de a-i îndemna să mănânce. O serie de dificultăți au fost legate de factori psihologici, precum ar fi sentimentele de frustrare și stres, alimentația ca reacție față de depresie sau de conflicte interpersonale și tentația puternică de a ignora dieta cu desăvârșire. În momentele de singurătate și pliciseală, dacă în preajma lor se află unele dintre alimentele interzise, copiii rezistă cu greu dorinței de a le ingera.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste constatări reflectă trei aspecte majore ale dezvoltării în cursul pubertății.

În primul rând, dobândirea independenței față de familie.

În al doilea rând, dorința de a nu fi diferiți față de prietenii lor.

În al treilea rând, oscilațiile marcate ale stării sufletești.

Asistența psihologică a adolescenților cu probleme dietetice presupune continua comunicare cu pacientul. Acesta trebuie să știe că incapacitatea sa de a respecta dieta este recunoscută ca o problemă care nu-l învinovățește în mod exclusiv. În cursul vizitelor periodice bolnavii promit aderență totală la dietă, întrucât sunt îngrijorați și se simt vinovați. De aceea, este extrem de important să se stabilească obiective terapeutice realiste, cele idealiste putând genera sentimente de frustrare, în cazul imposibilității respectării lor, putând avea ca urmare evitarea contactului viitor cu membrii echipei de îngrijire.

Unii adolescenți nu sunt însă conștienți de abuzurile alimentare proprii. Deși ei consideră că își cunosc foarte bine aportul caloric, trebuie totuși recomandată utilizarea unui „jurnal alimentar" în care va fi notată în detaliu ingestia, precum și măsura în care aceasta se potrivește cantitativ și calitativ cu cea planificată. De asemenea, este utilă și notarea circumstanțelor în care au loc mesele, ca de pildă: dispoziția pacientului, senzația de foame sau lipsa acesteia, locul în care se ia masa și persoanele care îl însoțesc. „Jurnalul alimentar" va fi analizat cu ocazia fiecărei vizite, ceea ce va crește cu siguranță gradul de atenție acordat de copilul respectiv dietei sale, precum și motivația de a o respecta.

O problemă serioasă a adolescenților este cea legată de tulburările de alimentație. Într-un studiu pe 58 de femei tinere (18–39 de ani), 58% au recunoscut că au episoade de supraalimentație iar 12% chiar de bulimie. Aproape 40% au încercat să scadă în greutate prin reducerea dozei de insulină. Un alt studiu nu a constatat nici o diferență între adolescenții diabetici și cei sănătoși referitor la tulburările de alimentație. Totuși, 37% din fete au confirmat că își modifică dozele de insulină cu scopul de a-și reduce greutatea. Problemele legate de alimentație par a fi corelate cu un echilibru metabolic nesatisfăcător, chiar formele ușoare ale acestor tulburări putând conduce la o degradare a controlului glicemic.

Creșterea sau scăderea ponderală, episoadele hiperglicemice frecvente și cetoacidozele pot fi primele semne ale unor tulburări de alimentație și echipa de îngrijire trebuie să sesizeze aceste simptome ale unui comportament alimentar perturbat.

Examenul psihologic al pacienților cu risc potențial pentru astfel de probleme trebuie să urmărească comportamentul alimentar al întregii familii. Autoaprecierea siluetei corporale, gradul de satisfacție față de greutatea actuală și de propriul aspect fizic, evaluarea greutății dorite, precum și relația între starea sufletească și greutate sunt puncte importante ce trebuie explorate. În prezența celei mai mici suspiciuni ale unei „tulburări de alimentație" este necesar a fi recomandată psihoterapia.

Scanned with OKEN Scanner

5. Hipoglicemiile

La ora actuală, scopul insulinoterapiei constă în obținerea unui nivel glicemic cât mai apropiat de cel normal. O consecință adesea serioasă a acestui tratament este apariția hipoglicemiilor severe complicate cu comă și convulsii. În studiul DCCT, hipoglicemiile severe au survenit de aproximativ trei ori mai frecvent în cazul pacienților supuși unei terapii insulinice intensive comparativ cu cei tratați convențional, constatându-se o corelație puternică între controlul glicemic strict și riscul acestei complicații.

Numeroase studii au constatat că hipoglicemia reprezintă pentru pacienți una din cele mai stresante complicații asociate DID. Îndeosebi pacienții tineri, care desfășoară o activitate regulată, au o vechime mare a bolii și un control metabolic bun, par a avea cele mai numeroase probleme legate de hipoglicemie.

Incidența hipoglicemiei severe la copii și adolescenți a fost cuprinsă între 0,03 și 0,4 per pacient pe an, dar pentru părinți ea reprezintă un permanent subiect de discuții și o sursă constantă de anxietate.

Chiar și hipoglicemiile ușoare sunt percepute de către bolnavi ca fiind deranjante, iar tratamentul lor ca timp pierdut. În cursul hipoglicemiei ușoare (60–65 mg/dl) induse experimental la pacienți diabetici, Ryan și colab. (12) au constatat o reducere importantă a performanței mentale, cele mai sensibile dovedindu-se a fi funcțiile cognitive, cele care necesită planificare, luarea unor decizii, atenția selectivă, concentrare vizuală, precum și timpul de reacție la stimuli. Reluarea completă a acestor funcții s-a produs adesea în urma normalizării nivelelor glucozei plasmatice.

a. *Aspecte particulare ale hipoglicemiei legate de gradul de dezvoltare*

Hipoglicemia constituie un obstacol în realizarea unui bun echilibru glicemic și afectează calitatea vieții copiilor bolnavi și a părinților lor. Pentru a-l depăși este necesară educarea acestora în vederea surmontării și acomodării mai eficiente cu problemele pe care hipoglicemiile le ridică.

În acest scop, am elaborat și am pus în practică un program de instruire ce vizează tratamentul hipoglicemiilor și care cuprinde aspecte de dezvoltare psihosociale și de comportament specific fiecărei vârste.

b. *Hipoglicemia la preșcolari*

În cazul copiilor, hipoglicemia îmbracă diferite aspecte psihologice. Cei mai mici conștientizează în mod insuficient pericolul hipoglicemiei. Capacitatea lor de autocontrol, de cercetare și de receptare a senzațiilor propriului corp este incompletă, iar atenția le poate fi distrasă cu ușurință de excitații externe sau de către fantezie.

Acestea întârzie sau împiedică conștientizarea simptomelor de alarmă și, în consecință, preșcolarii devin incapabili să comunice părinților instalarea hipoglicemiei. În sfârșit, copiii nici nu reușesc să-și trateze singuri hipoglicemia

Scanned with OKEN Scanner

datorită comportamentului imatur. În plus, mulţi dintre ei nu pot fi forţaţi să mănânce sau să bea lichide îndulcite atunci când este necesar. Din aceste considerente, părinţii trebuie sfătuiţi şi instruiţi cu regularitate cu privire la identificarea simptomelor şi tratamentul hipoglicemiilor, inclusiv la utilizarea glucagonului.

c. *Hipoglicemia la copiii de vârstă şcolară*

În cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 7 şi 11 ani, conştientizarea hipoglicemiei şi corectarea acesteia de către ei înşişi devin posibile. O problemă conexă, importantă la această vârstă, o reprezintă preferinţa pentru activităţile fizice intensive şi competiţiile sportive. Acestea necesită adaptarea dozelor de insulină şi a ingestiei de glucide la durata şi intensitatea exerciţiului. O altă particularitate a acestei grupe de vârstă este tendinţa şi plăcerea asumării constante de riscuri inutile. Copiii îşi supraestimează, de obicei, capacitatea fizică şi generală în diverse situaţii, ca de exemplu, mersul pe bicicletă cu viteză mare. Referitor la boala lor, ei nu sunt „alarmaţi" de valorile glicemiei aflate la limita inferioară a normalului, subestimează rapiditatea cu care acestea pot să scadă şi se cred „în siguranţă" la niveluri care necesită adesea tratament de urgenţă.

d. *Hipoglicemia la copiii mari şi adolescenţi*

În cursul pubertăţii şi al adolescenţei pacienţii devin capabili din punct de vedere intelectual să-şi corecteze hipoglicemiile. Pe de altă parte ei petrec tot mai mult timp în afara familiei, privaţi de „supervizarea" acesteia în ceea ce priveşte controlul glicemiei. Apariţia şi rezolvarea hipoglicemiilor nu mai au loc acasă, ci, de obicei, în prezenţa colegilor sau a prietenilor, iar prevenirea acestora va fi influenţată şi complicată de factori sociali importanţi. Mai mult, este tipică adolescenţei atitudinea de negare şi opoziţie faţă de recomandările adulţilor, ceea ce se poate repercuta negativ asupra motivaţiei unui tratament corect al DID implicând adesea reducerea frecvenţei dozărilor glicemiei. În general, comportamentul preventiv se reduce în favoarea celui de tip „aventurier" (nu au glucide rapide la îndemână, nu mănâncă imediat după perceperea simptomelor sugestive de hipoglicemie, nu solicită ajutorul celor din jur, cărora le ascund boala).

e. *Programul de instruire cu privire la tratamentul hipoglicemiei*

În funcţie de stadiul dezvoltării fizice şi psihice, copiii şi adolescenţii apreciază în mod diferit situaţiile ce pot determina dificultăţi în perceperea hipoglicemiilor (1). Aşa cum este prezentat în tabelul I, copiii mici au probleme în momentele în care semnale concurente împiedică perceperea semnelor de alarmă ale hipoglicemiei, ca de exemplu, în cursul jocului sau al stării de oboseală. În cazul celor mai mari (12 – 15 ani), aceste situaţii sunt reprezentate de excursii, activităţi fizice şi teste şcolare. Adolescenţii pot avea dificultăţi îndeosebi după consumul de alcool, la locul de muncă sau în momentele de intimitate în doi.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Situații dificile în perceperea hipoglicemiei, în funcție de vârstă

Vârstă (ani)	Situații în care hipoglicemia este nedorită în mod deosebit (N=29)
<12	Întrecere cu mașinuțe Oboseală Joc
12–15	Vacanță, excursii Sporturi Teste școlare
≥15	Consum de alcool Excitație, enervare Concentrare Intimitate

Ca exemplu de program de instruire în domeniul hipoglicemiei prezentăm pe cel propus de noi în 1991 și care urmărește ameliorarea următorilor parametri: percepția corectă a simptomelor; conștientizarea lor ca semne de hipoglicemie; corecția imediată a hipoglicemiei în diferite situații.

Instrucția este adaptată fiecărei vârste și face parte din programul obișnuit de educație a pacientului în spital.

f. *Percepția corectă a simptomelor*

La începutul programului de instruire fiecare pacient este solicitat să-și amintească simptomele proprii. Mulți copii dezvoltă o fixație asupra semnelor pe care le-au observat la debutul bolii și nu mai sunt conștienți de cele ce apar pe parcurs. De aceea, ei trebuie informați care dintre variatele senzații percepute pot fi, într-adevăr, expresia unei hipoglicemii. O altă problemă se referă la „obișnuința" cu anumite simptome, ceea ce-i face pe copii să devină insensibili la unele dintre acestea, datorită apariției lor prea frecvente.

Semnele noi ce pot fi atribuite hipoglicemiei sunt discutate în grupuri mici, împreună cu psihologul, scopul fiind acela de a oferi pacienților motivația de a discuta cu ceilalți experiențele lor în domeniu.

Într-o a doua etapă, este analizată și învățată secvența apariției simptomelor. Fiecare copil trebuie să pregătească un profil individual al acuzelor și să-l prezinte celorlalți, făcându-i pe aceștia să-și pună problema dacă unele dintre ele sunt relevante sau nu pentru propria lor hipoglicemie. Acestea trebuie actualizate și, dacă este necesar, corectate de către echipa de îngrijire a DID în cursul dispensarizării ulterioare.

În tabelul II sunt expuse profilurile hipoglicemice la cinci pacienți (1–4 grade de intensitate).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Simptome individuale de hipoglicemie
(profilul simptomelor a 5 copii diabetici)

Simptome și semne de hipoglicemie	Pacienți				
	A	B	C	D	E
Neliniște	1	2	1	2	3
Transpirații	3			1	2
Oboseală			3	4	4
Slăbiciune	4	1		3	
Tremurături	2		4		
Agresivitate		3			
Palpitații			2		
Foame		2			
Amețeli, vertij				3	4

În etapa următoare, semnele individuale trebuie corelate cu anumite valori ale glicemiei și, în acest scop, noi folosim „scara hipoglicemiei" (figura 1) care ajută copiii să realizeze această legătură. Metoda urmărește să demonstreze pacienților că hipoglicemia este un proces evolutiv ce poate fi oprit în faze incipiente, dacă percepția și conștientizarea simptomelor sunt adecvate.

„SCARA HIPOGLICEMIEI"

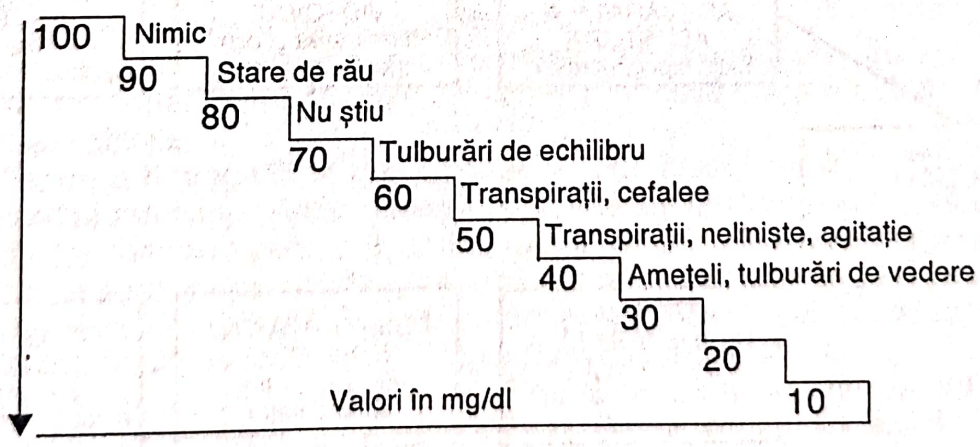


Figura 1. Relația dintre valorile glicemiei și simptomele individuale de hipoglicemie (băiat de 13 ani).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru copiii mici, care au dificultăți în descrierea cu propriile cuvinte a acuzelor individuale, am elaborat un „individ semnal", de fapt o schiță sumară a corpului omenesc. Solicităm copiilor să indice pe suprafața acestui „individ-semnal", în diverse culori, senzațiile percepute de ei și care pot fi cauzate de hipoglicemie. Acest exercițiu este o încercare subtilă de a-i ajuta pe cei mai mici să-și localizeze simptomele și să devină conștienți de diferitele părți ale corpului lor.

g. *Interpretarea reală a simptomelor*

Metoda cea mai simplă de identificare a hipoglicemiei este dozarea glicemiei. Adesea, aceasta nu se realizează, întrucât pacienții nu interpretează în mod corect și realist semnele percepute ca fiind datorate hipoglicemiei. De pildă, transpirațiile pot fi cauzate atât de aceasta din urmă cât și de creșterea temperaturii. În figura 2 sunt prezentate consecințele atribuirii greșite a simptomelor. Numai interpretarea lor corectă este urmată de reacția adecvată (corectarea hipoglicemiei), în timp ce aceea greșită nu se concretizează într-o atitudine terapeutică eficientă. Unii factori psihologici, ca negarea sau dorința puternică de a nu avea o hipoglicemie, pot genera astfel de atribuiri nerealiste.

O parte a programului de instruire urmărește identificarea situațiilor în cursul cărora este posibilă o interpretare greșită a simptomelor. De aceea, copiii sunt invitați să întocmească o listă cu activitățile zilnice și să aprecieze pentru fiecare în parte dificultatea de a percepe hipoglicemia. În tabelul III este prezentată o asemenea listă a unui băiat de 12 ani. În unele situații, hipoglicemia este mai deranjantă decât în altele, ceea ce poate influența interpretarea de către el a diverselor semnale. Un copil insuficient pregătit pentru un test școlar poate atribui simptomele percepute unei hipoglicemii, pentru a scăpa de examinare. În schimb, pacientul poate să nu atribuie hipoglicemiei senzațiile apărute atunci când se află, de pildă, la o întâlnire cu prietenii.

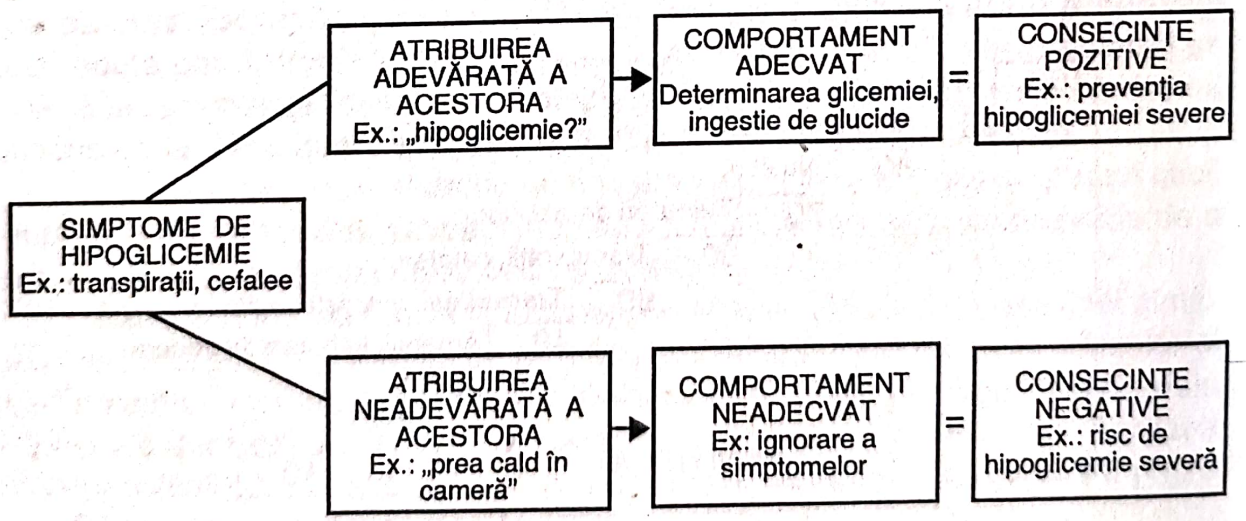


Figura 2. Consecințele atribuirii realiste și nerealiste a simptomelor de hipoglicemie. Numai cele realiste conduc la atitudini preventive.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Rata efectului perturbator al hipoglicemiei în diverse situaţii la un băiat în vârstă de 12 ani

Situaţii/Activităţi	Cât vă deranjează hipoglicemia în aceste situaţii?				
Cumpărături	5	4	[3]	2	1
Şcoală	5	4	3	[2]	1
Cinematograf	5	[4]	3	2	1
Urmărire TV	5	4	[3]	2	1
Sport	[5]	4	3	2	1
Alimentaţie	5	4	3	2	[1]

Scara gradului de perturbare: 5 = foarte mult; 1 = deloc

Programul nostru de instruire îşi mai propune să prezinte copilului consecinţele semnelor grave sau ale negării hipoglicemiei. Dacă există cel mai mic dubiu cu privire la natura acuzelor sale, pacientul este obligat să-şi determine de urgenţă glicemia.

h. *Autodeterminarea valorilor glicemiei*

Am constatat, la copiii şi adolescenţii care au fost solicitaţi să-şi măsoare glicemia, că majoritatea estimărilor erau incorecte. Numărul cel mai mare al acestor aprecieri eronate a fost observat în cazul valorilor mici ale glicemiei (sub 70 mg/dl); fiind vorba, în majoritatea cazurilor, despre supraestimări am reuşit să realizăm ameliorarea acestui parametru la copii mici, spre deosebire de adulţi sau de adolescenţi. Totuşi, suntem convinşi că şi această direcţie a programului nostru de instruire este utilă, cel puţin în a-i convinge pe copii că, de obicei, greşesc în aprecierea glicemiilor lor. Aceasta ar trebui să-i determine să-şi dozeze mai frecvent glicemia şi să acorde mai multă atenţie semnelor de hipoglicemie.

i. *Tratamentul efectiv al hipoglicemiei*

Prevenirea hipoglicemiei severe necesită o anumită pregătire, cunoştinţe referitoare la tratamentul acesteia, precum şi o motivaţie a efectuării lui, chiar şi în situaţii dificile.

Pentru a fi pregătiţi în faţa unei eventuale hipoglicemii, copiii trebuie să aibă întotdeauna asupra lor o gustare compusă din glucide (cu absorbţie rapidă şi lentă), glucometrul pentru dozarea rapidă în orice condiţii a glicemiei ar fi ideal, iar persoanele apropiate şi familia trebuie informate despre posibilitatea apariţiei acestei complicaţii. Recomandăm ca cei mai mici (preşcolarii) să nu se despartă niciodată de „cutia-hipo" (Hypobox) cu glucide rapide.

Copiii trebuie să cunoască ce fel de alimente sunt utile pentru corecţia rapidă a hipoglicemiei şi care este cantitatea ce trebuie ingerată. Slama şi colab. au constatat că 15 g de hidraţi de carbon sub formă de glucoză sau zahăr (tablete sau soluţie) sunt necesare şi suficiente în tratamentul hipoglicemiei moderat severe. Deoarece copiii sunt adesea nerăbdători în a-şi

Scanned with OKEN Scanner

continua rapid activitatea care le-a fost întreruptă de apariția hipoglicemiei, ei trebuie informați că refacerea glicemiei necesită mai multe minute (după Slama, aproximativ 20). De asemenea, micii pacienți trebuie încurajați să apeleze la nevoie la ajutorul celor din jur.

Îndeosebi la anumite grupe de vârstă, cea mai dificilă sarcină este constituirea motivației pentru tratamentul corect al hipoglicemiei.

VI. PROBLEME PSIHOLOGICE LA COPILUL ȘI ADOLESCENTUL CU DIABET ZAHARAT

Studii epidemiologice efectuate la pacienții de vârstă adultă cu DID, ca prototip de boală cronică, comparativ cu populația nediabetică, au sugerat posibilitatea apariției unor probleme psihologice. Astfel s-a constatat o prevalență asociată de 24% a depresiilor endogene comparativ cu numai 10,9% la lotul de control (9).

Noi am investigat 230 de copii dispensarizați prin ambulator, timp de 4 ani (2) și am identificat că 61 dintre ei cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani (26,5% din total) au tulburări emoționale sau de comportament. Această prevalență este similară celei comunicate de Remschmidt, care presupune că, în Germania, fiecare al patrulea copil sau adolescent cu DID are probleme psihologice sau simptome psihosomatice.

În tabelul IV este prezentată rata tulburărilor psihologice identificată de studiul nostru (2). La 54% din copii am constatat modificări de comportament, la 37% din cazuri s-au semnalat probleme familiale, 31% din copii au avut

Tabelul IV

Distribuția tulburărilor psihologice și de comportament la 61 de copii și adolescenți cu DID

Categorii diagnostice* și simptome corelate	% pacienți simptomatici
Tulburări de comportament (impulsivitate, agresivitate)	54,1%
Probleme familiale (divorț, violență)	37,7%
Dificultăți la școală (indisciplină, neatenție)	31,1%
Anxietate (atacuri de panică, fobie)	21,3%
Sindroame depresive (indiferență afectivă, idee sau tentativă de suicid)	16,4%
Reacții psihosomatice (cefalee cronică, dureri abdominale)	6,6%

* Conform DSM III: *Diagnostic and Statistical Mannual of Mental Disorders* (3rd ed.), Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.

Scanned with OKEN Scanner

dificultăți serioase legate de școală, iar 26% au prezentat simptome specifice de anxietate sau chiar atacuri de panică. În peste 16% din cazuri s-au diagnosticat reacții emoționale patologice și chiar depresive, iar aproximativ 6% au acuzat simptome psihosomatice.

Într-un alt studiu german, efectuat pe 93 de adolescenți cu DID și vârsta cuprinsă între 17 și 19 ani, rata problemelor psihiatrice a fost de 33,3%, comparativ cu 9,7% la lotul martor. Acuzele acestora erau mai introvertite, constând în simptome somatice, tulburări de somn, stare de depresie. Autorii conclud că adolescenții cu DID trebuie considerați ca având „un risc crescut pentru tulburări psihiatrice."

Vulnerabilitatea acestui grup de pacienți a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu britanic efectuat pe 80 de diabetici între 16 și 25 de ani, în care s-au examinat relațiile sociale pe care aceștia le stabilesc, comparativ cu subiecții sănătoși. Adolescenții și tinerii adulți cu DID au experiențe sociale negative mai numeroase și o tendință crescută spre izolare, mai puține legături apropiate și chiar o frică de intimitate. Mulți dintre ei susțin că boala le influențează negativ căsătoria și dorința de a avea copii.

Totuși, în afara pacienților înșiși, pe plan psihologic și social suferă și familiile lor. Wysocki și colab. (15) au examinat persoanele și rudele din anturajul a 20 de copii diabetici preșcolari, printr-o serie de teste: „Lista comportamentului copilului" (Child Behavior Checktest), „Indexul de stres al părinților" (Parenting Stress Index), „Studiul opiniei părinților ai căror copii au diabet" (Parent's Diabets Opinion Survey) și „Lista comportamentului preșcolarului diabetic" (Preschool Diabetes Behavior Checklist). Rezultatele au fost comparate cu lotul martor. Mamele preșcolarilor cu DID recunosc mult mai frecvent anxietatea, tendința de izolare socială și depresia comparativ cu mamele celor sănătoși. În plus, copiii cu DID sunt considerați într-o măsură mult mai mare un factor de stres al părinților lor, comparativ cu cei nediabetici.

În concluzie, numeroase studii au examinat relația existentă între DID și tulburările emoționale sau psihologice. Pentru completarea informațiilor în legătură cu acest capitol, oferim cititorului afirmațiile lui Rubin (11), care consideră că, indiferent de prevalența acestor probleme în populația diabetică în ansamblul său, subiecții ce le posedă prezintă un risc deosebit pentru un confort fizic și emoțional reduse și de aceea ei au nevoie de asistență psihosocială, care contribuie la rezolvarea efectivă a dificultăților lor.

Tratamentul tulburărilor psihologice

Într-un studiu propriu am reușit să demonstrăm contribuția psihologiei clinice la tratamentul tulburărilor psihologice ale copiilor și adolescenților cu DID. Am constatat că pacienții și părinții, care au fost obișnuiți cu acest tip de îngrijire încă de la debutul bolii, se adresează direct psihologului de îndată ce apar asemenea probleme. În schimb, majoritatea bolnavilor care au fost îndrumați spre acest serviciu de către alți membri ai echipei de îngrijire a afecțiunii au început efectiv un tratament în acest sens cu mult după diagnosticul propriu-zis al problemelor emoționale.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele noastre sugerează faptul că îngrijirea psihologică trebuie să înceapă de la apariţia DID şi să se continuie pe parcursul evoluţiei sale, ceea ce aduce o serie de avantaje pacientului şi familiei sale.

În primul rând, copiii şi părinţii lor învaţă să se adreseze direct şi fără rezerve psihologului.

În al doilea rând, în cazul problemelor psihosociale, intervenţia terapeutică este foarte precoce, realizându-se astfel o prevenţie secundară a agregării diverselor simptome psihologice.

În al treilea rând, tratamentul reduce simptomele tulburărilor emoţionale şi de comportament şi uşurează ameliorarea echilibrului metabolic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARTUS, B., *Hypoglykämmie – Training bei Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus,* Der Kinderarzt, 1995, 8, 1035–1045.
2. BARTUS, B., HECKER, W., *Identification, referral and treatment of mental and behavioral disorders in children and adolescents with IDDM by an interdisciplinary team* (Abstract), Hormone and Metabolic Research, 1995, 1 (Suppl. 1):34.
3. DUNN, T. M., TURTLE, J. R., *The myth of the diabetic personality,* Diabetes Care, 1981, 4 (6), 640–646.
4. EISER, C., *The psychology of childhood illness, Springer,* New York, 1985, 94–115.
5. INGERSOLL, G. M., ORR, D. P., VANCE, M. D. et al., *Cognitive maturity, stressful events and metabolic control among diabetic adolescents,* In: Susman, E.J., Fegans, I.V., Ray, W.J. (eds.) *Emotion, cognition, health and development in children and adolescents,* Hillsdale N.J., Lawrence Ehralbaum, 1992.
6. KOVACS, M., GOLDSTON, D., OBROSKY, D.S. et al., *Prevalence and predictors of pervasive noncompliance with medical treatment among youths with insulin-dependent diabetes mellitus,* Journal of American Academic Child and Adolescent Psychiatry, 1992, 31: 1112–9.
7. KÜBLER-ROSS, E., *On death and dying,* Macmillan, New York, 1969.
8. LARON, Z., GALATZER, A., AMIR, S. et al., *A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children,* Diabetes Care, 1979, 2: 342–48.
9. POPKIN, M. K., CALLIES, A. L., LENZ, R. D. et al., *Prevalence of major depression, simple phobia and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus,* Arch. Gen. Psychiatry, 45: 64–68, 1988.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 18

PERSPECTIVE TERAPEUTICE ÎN DIABETUL ZAHARAT INSULINODEPENDENT

Viorel Şerban

I. INTRODUCERE

Descoperirea insulinei în 1922 şi utilizarea sa în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat insulinodependent (DID) a permis supravieţuirea acestora, în condiţiile în care, până la acea dată, boala era letală (14). Ulterior s-a constatat că prelungirea vieţii are loc cu preţul unor complicaţii vasculare şi nervoase care apar în cursul evoluţiei şi, ca urmare, s-a impus căutarea unor mijloace de tratament ale DID care să ofere acestor pacienţi speranţa unei perspective mai bune.

II. PROGRESE ALE INSULINOTERAPIEI

În ultimii ani în practica clinică, tratamentul insulinic de tip „bazal-bolus" s-a impus categoric mai ales teoretic, dar şi practic, îndeosebi în cazul copilului şi al tânărului cu DID, fiind susţinut de rezultatele studiului DCCT, care au demonstrat că obţinerea şi menţinerea unui echilibru glicemic similar celui din populaţia nediabetică scad semnificativ riscul complicaţiilor cronice (9). Aceste concluzii, împreună cu preocuparea de a reduce riscul hipoglicemiei severe asociat terapiei intensive, au stat la baza cercetării unei mari varietăţi de căi alternative de administrare a insulinei. În plus, au fost depuse eforturi deosebite în scopul ameliorării ratei şi predictibilităţii absorbţiei sale prin modificări de structură ale hormonului (9).

Scanned with OKEN Scanner

Noutăţile ultimilor ani în domeniul tratamentului insulinic cu preparate disponibile în prezent pot fi clasificate astfel în funcţie de obiectivul căruia li se adresează: cele ce caută să realizeze o insulinemie constantă à jeun şi în perioada postprandială (terapia „bazală") şi cele ce urmăresc creşterea rapidă a concentraţiei insulinei în timpul meselor, asemănător răspunsului beta-celular normal (terapia „în bolus") (9).

1. Insulinoterapia „bazală"

Obiectivul administrării insulinei bazale (cu acţiune rapidă, intermediară sau prelungită) constă în menţinerea în perioada postprandială a unui nivel uniform al glicemiei, similar celui constatat la persoanele nediabetice (2–5); realizarea unei insulinemii cât mai constante are scopul să asigure eficienţă şi siguranţă atât în perioadele de insulinorezistenţă, cât şi în cursul celor cu sensibilitate normală (6, 7, 9). În primele ore ale dimineţii, datorită rezistenţei fiziologice faţă de insulină, cauzată de hipersecreţia nocturnă a hormonului somatotrop şi a cortizolului, necesarul insulinic creşte. Scopul folosirii preparatelor cu acţiune prelungită constă şi în inducerea unor niveluri plasmatice predictibile (6, 9); or, majoritatea tipurilor de insulină disponibile astăzi nu corespund acestui deziderat, în special datorită unei rate extrem de variabile a absorbţiei din ţesutul celular subcutanat (5, 6, 9). Pe lângă aceasta, utilizarea unui amestec de insulină cu acţiune prelungită şi rapidă alterează proporţia în care cele două tipuri se găsesc în ţesutul subcutanat, generând o rată de absorbţie diferită şi imprevizibilă (9). Mai mult, chiar dacă insulina ar fi absorbită cu o viteză constantă, necesarul bazal variază mult în intervale scurte de timp, ceea ce constituie o piedică suplimentară în realizarea echilibrului glicemic (6).

În scopul depăşirii acestor dificultăţi, au fost concepute o serie de modalităţi noi de insulinoterapie „bazală" (9):

a) *implantul subcutanat de insulină* (3, 6, 9) constă în depunerea la acest nivel a unor capsule sau microsfere ce conţin insulină asociată cu polimeri biocompatibili şi biodegradabili polianhidrici; aceştia pun în libertate hormonul cu o rată constantă şi predictibilă după care „se dizolvă" în spaţiul subcutanat. Geometria capsulelor poate fi astfel modificată încât să elibereze cu precizie cantitatea dorită de insulină. Prin încorporarea glucozoxidazei în acest ansamblu şi prin modificarea insulinei conţinute, Fisner-Ghodisan şi colab. (citaţi de 9) au creat microsfere sensibile la concentraţia glucozei din zona respectivă. Dezavantajul constă în faptul că activitatea biologică a noii insuline este considerabil mai redusă. Totuşi, cuplarea unui sistem de determinare a glicemiei (a unui senzor) cu o modalitate chimică de administrare a sa fac din acest „dispozitiv" un prototip ne-mecanic al pancreasului artificial;

b) *iontoforeza* (3, 6, 9) este procesul de „traversare" a unei bariere (tegumentară sau mucoasă) de către anumite molecule, în virtutea unui gradient electric şi în funcţie de mărimea particulelor. Au fost efectuate, pe modele animale (iepuri cu diabet zaharat indus de alloxan şi porci), studii cu insulină administrată transdermic, dar chiar şi în aceste cazuri au fost necesare concentraţii mari de hormon, precum şi un pretratament al pielii prin înde-

Scanned with OKEN Scanner

părtarea stratului epidermic keratinizat. La ora actuală, metoda nu este considerată suficient de eficientă în realizarea unei absorbții constante și predictibile a insulinei;

c) *analogii de insulină cu acțiune prelungită* (5, 6, 9). Insulina are capacitatea bine cunoscută de a cristaliza, proprietate ce servește la elaborarea mai multor preparate cu durată lungă de acțiune. După injectarea subcutanată a unei suspensii de cristale de insulină, disocierea acestora este lentă, dar variabilă de la o zi la alta și de la un subiect la altul. De aceea, a fost concepută o altă metodă de prelungire a acțiunii sale, urmărindu-se obținerea unei molecule de insulină solubilă la pH acid, dar care după injectare să formeze cristale uniforme în spațiul subcutanat, cristale ce se vor „dizolva" ulterior cu o viteză redusă și constantă la pH-ul neutru, fiziologic (9). În mod obișnuit, la acest pH, sarcina electrică netă a moleculei de insulină este –2. Pentru ca aceasta să cristalizeze (deci să devină insolubilă în momentul în care ajunge subcutanat), este necesar să atingă punctul izoelectric, adică o sarcină electrică nulă, ceea ce se realizează prin introducerea a două sarcini pozitive (Markussen, citat de 6 și 9), obținute prin substituția threoninei din poziția B27 cu arginina, combinată cu amidarea extremității C-terminale a lanțului B sau cu prelungirea lanțului B prin adăugarea argininei și în poziția B32 (6). Rezultă, în acest fel, o insulină puțin stabilă. Prin înlocuirea ulterioară a glicinei din poziția A21 cu aspartatul, insulina devine mai hidrofobă, cristalul mai dens și mai puțin solubil. Analogul astfel obținut, A21 Gly, B27 Arg, B30 Thr $\rightarrow NH_2$ (Novo Sol Basal), este solubil în soluție, la pH ușor acid (30–40), mult mai stabil decât insulina umană de origine la pH neutru și eficient biologic (6, 9). După administrarea subcutanată este rapid mobilizat, dar cristalizează prompt, pe măsură ce soluția atinge pH-ul fiziologic, încât absorbția este mult încetinită (50% din cantitate se absoarbe în 35 de ore față de 25, în cazul insulinei umane ultralente) (9). Houggard (citat de 6) a arătat că analogul are avantajul unei cinetici mult mai reproductibile de la o zi la alta (coeficienți de variație 25% față de 50% cu Ultratard). Totuși, se pare că biodisponibilitatea preparatului este inacceptabil de redusă (5).

Alți analogi cu acțiune prelungită, aflați în curs de cercetare, sunt cei propuși de laboratoarele Hoechst (HOE 901) și Lilly (HPI), acesta din urmă fiind, de fapt, proinsulină umană (human proinsulina), care reduce în mod specific producția hepatică de glucoză dar care, se pare, crește incidența infarctului miocardic acut (5).

2. Insulinoterapia „în bolus"

Scopul injectării insulinei sub formă de bolusuri preprandiale constă în inducerea unor creșteri rapide și reproductibile ale insulinemiei în cursul meselor principale, pentru a împiedica apariția hiperglicemiei postprandiale (9).

Un bolus insulinic ideal ar trebui să imite secreția fiziologică betacelulară, deci să producă o creștere promptă (în decurs de câteva minute) a concentrației insulinei în circulația portală și periferică, urmată de o scădere la fel de abruptă, de îndată ce absorbția alimentelor ingerate este completă (5, 9).

Scanned with OKEN Scanner

La subiecții nediabetici, consumul alimentar este urmat de o creștere rapidă a insulinemiei, cu un maximum la 30–60 de minute și o revenire la valorile bazale după 2–3 ore (Eaton, Genuth, citați de 2). În schimb, după administrarea subcutanată a preparatelor de insulină rapidă, apare o creștere mai lentă a insulinemiei, cu un vârf al concentrației mai mic și mai tardiv (după 90–120 minute) și cu niveluri anormal crescute timp de 4–5 ore (Skyler, Owens, citați de 2). Ca urmare, deși injecția se efectuează în mod obișnuit cu 15–30 de minute înaintea meselor principale, există atât riscul hiperglicemiei post-prandiale imediate, cât și cel al hipoglicemiei tardive (motiv pentru care „gustările" sunt obligatorii). Așadar, preparatele de insulină rapidă uzuale nu se absorb suficient de repede pentru a asigura controlul adecvat al exercițiilor glicemice după prânzuri, având în plus dezavantajul unei rate a absorbției și al unui timp de înjumătățire mult mai lungi decât cele ideale (9).

De aceea, au fost concepute noi modalități de insulinoterapie „în bolus", caracterizate printr-o absorbție și o inactivare mai rapide și mai complete în perioada postprandială. În cele ce urmează vom prezenta, pe scurt, câteva dintre acestea:

a) *pompele de insulină* (9, 10, 12) funcționează pe principiul perfuziei continue de insulină, în țesutul subcutanat (în majoritatea cazurilor), intraperitoneal sau intravenos, cu un debit constant de aproximativ 1 unitate pe oră pentru perioadele interprandiale și cu eliberări mai mari de 8–12 ori înaintea meselor, doză preprogramată pe baza unor profiluri glicemice anterioare. La început (și chiar și în prezent majoritatea) extracorporale, pompele au devenit apoi implantabile total, dar, indiferent de tipul lor, sunt prevăzute cu un tub de injecție lung de 20–100 cm și, la ora actuală, cu ace atraumatice care se plasează subcutanat, intravenos sau intraperitoneal. Dezavantajele pompelor de insulină sunt reprezentate de infecțiile posibile la nivelul căii de abord, de posibilitatea defectării lor, de prețul de cost ridicat și, uneori, de faptul că jenează bolnavul (12). Totuși, avantajul enorm constă în posibilitatea realizării unui tratament insulinic intensiv prin infuzie continuă de insulină, cu efecte demonstrate asupra complicațiilor specifice diabetului;

b) *dispozitivele de injectare „în jet" și „în stropitoare"* (3, 9, 12). Rata absorbției insulinei rapide din spațiul subcutanat depinde de raportul dintre suprafața și volumul insulinei injectate: cu cât acesta este mai mare, cu atât rata absorbției crește (9). În acest sens, au fost concepute dispozitive de injectare care, în locul acului, folosesc un jet de aer sub presiune, cu ajutorul căruia se realizează o dispersie mult mai mare a hormonului în țesutul subcutanat, acesta fiind, practic, mult mai rapid absorbit (9). Același principiu stă și la baza funcționării „acelor-stropitoare", care sunt prevăzute cu mai multe orificii laterale. Totuși, aceste dispozitive, deși accelerează rata absorbției hormonului, nu o grăbesc și pe aceea a inactivării sale, problema hipoglicemiei postprandiale tardive rămânând deschisă;

c) *analogii de insulină cu acțiune rapidă* (2, 3, 4, 5, 6, 9). Insulina solubilă este un hexamer care, după injectare, disociază în mono- și dimeri, ceea ce explică întârzierea inițială a absorbției sale.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru evitarea acestui fenomen s-a încercat producerea unei insuline monomerice, care nu suferă procesul de autoasociere (self-association) (5), cu proprietăți biologice și farmacocinetice similare răspunsului insulinemic fiziologic postprandial, ceea ce, o dată cu descoperirea situsurilor moleculei de insulină implicate în formarea dimerilor (porțiunile COOH terminale ale lanțului B) și a hexamerilor (distribuite neuniform), a devenit și posibil. Cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinat, prin substituții de aminoacizi, s-a urmărit realizarea îndepărtării situsurilor destinate legării zincului și a respingerii electrice, în scopul împiedicării asocierii insulinei în complexe macromoleculare (9).

Avantajele analogilor astfel obținuți sunt: rata de absorbție mai crescută, debutul mult mai rapid al acțiunii și durata mult mai scurtă a efectului (5).

Printre primii analogi s-au numărat produsele firmei Novo Nordisk: Asp B10 (obținut prin substituția histidinei cu acid aspratic în poziția 10 a lanțului B), Asp B28 (acid aspartic în locul prolinei în poziția B28) și Asp B9 Glu B27 (dublă înlocuire a serinei cu acid aspartic la B9 și cu acid glutamic la B27) (9). Fiecare dintre acești analogi se caracterizează printr-o absorbție mult mai rapidă decât cea a insulinei cristaline umane (75% din cantitatea injectată în decurs de 3 ore, față de numai 50% în cazul insulinei obișnuite).

Rezultate oarecum încurajatoare au fost comunicate recent cu insulina Lys-Pro, obținută prin inversarea a 2 aminoacizi vecini (prolina din poziția B28 cu lysina din B29) (2, 5). Analogul rezultat (Lys B28, Pro B29) are o structură extrem de asemănătoare cu cea a factorului de creștere insulin-like-I (IFG-1), fără a „prelua" însă și funcțiile mitogene și metabolice ale acestuia (5);

d) *căile alternative de administrare a insulinei* (3, 7, 9). Cercetarea unor diverse căi de administrare a insulinei a început la scurt timp după ce Banting, Best și Collip au injectat-o subcutanat pentru prima dată la un pacient cu DID (9). La ora actuală, au fost publicate numeroase rezultate ale folosirii acestora cu avantajele și dezavantajele specifice, toate având scopul de a înlocui în viitor calea injectabilă (9).

Administrarea orală a fost cercetată încă din 1923 (Harrison, citat de 9), însă fără succes datorită proteolizei digestive rapide. S-a încercat, așadar, încapsularea hormonului în liposomi (Patel, citat de 9), realizarea unor microsfere protejate de digestie în tractul gastrointestinal superior prin legarea insulinei de polimeri azoaromatici (Saffran și Gwinupp, citați de 9) sau a unor capsule de dimensiuni nanometrice de poliakilcianoacrilat (Damgé, citat de 9), toate fără rezultate deosebite. Variabilitatea digestiei, a timpului de tranzit și a absorbției fac această cale încă inacceptabilă din punct de vedere clinic.

Calea nazală pare a fi cea mai studiată cale rară de insulinoterapie la om, prima încercare datând din 1923 (9). În 1932, Collins și Goldzeiner (citați de 9) au arătat că administrarea nazală a insulinei la diabetici poate induce hipoglicemie. Dezavantajul constă în rata redusă de absorbție din cauza permeabilității mici a mucoasei, agregării insulinei și proteolizei locale. De aceea, insulinei trebuie să i se adauge surfactanți, substanțe care favorizează

Scanned with OKEN Scanner

absorbția prin mucoasa nazală. Cei mai studiați au fost: sărurile biliare (glicocolatul, taurocolatul și dezoxicolatul de sodiu), detergenții neionici (polioxietilen-9-lauril-eter), derivații acidului fusidic (taurodihidrofusidat de sodiu) și lecitina (9). Până în prezent au putut fi remarcate o serie de aspecte (9): absorbția insulinei (împreună cu cea a surfactanului) pe cale nazală (spray) este rapidă și predictibilă; nivelul maxim de concentrație se obține după 8–20 de minute; cinetica și biodisponibilitatea hormonului depind de surfactanul folosit și nu de concentrația insulinei din soluție; este posibilă apariția unei iritații locale cauzată de adjuvant, precum și de existența unui teren atopic; prețul de cost este superior căii subcutanate, fiind necesare cantități de insulină de 6 ori mai mari.

Calea oftalmică se referă la administrarea insulinei împreună cu substanțe care îi accelerează absorbția prin mucoasa conjunctivală, sub formă de soluție oftalmică (9). Se pare că și în acest caz absorbția insulinei are loc tot la nivelul mucoasei nazale, după ce aceasta ajunge prin canalul lacrimal în cavitatea nazală (3).

Calea bronșică (inhalatorie) a fost relativ puțin studiată până în prezent, deși absorbția insulinei prin mucoasa pulmonară este foarte bună și nu necesită substanțe adjuvante care să o accelereze (3). Totuși, la ora actuală, administrarea insulinei sub formă de aerosoli se face cu ajutorul unor dispozitive dificil de mânuit (9), motiv pentru care studiile clinice stagnează.

Administrarea rectală a insulinei sub formă de supozitoare, gel sau soluție este limitată de dezavantajul absorbției reduse a hormonului, necesitând adaosul de surfactanți (acid salicilic, EDTA, săruri biliare), care cresc atât rata cât și eficiența absorbției. Deși, în acest fel, insulinemia atinge o concentrație maximă la 30 de minute, iar profilul seric obținut este asemănător celui realizat de secreția betacelulară fiziologică, dificultățile practice legate de numărul mare de administrări zilnice nu au impus această cale în practica clinică (9).

Calea vaginală, sub formă de supozitoare, deși posibilă teoretic (9), a fost puțin studiată și, din motive culturale, este puțin probabil să dobândească vreodată o importanță deosebită.

III. BIOSENZORI PENTRU GLUCOZĂ

Biosenzorii sunt instrumente miniaturizate, externe sau introduse în interiorul corpului, concepute cu scopul aprecierii concentrației câte unui metabolit al organismului (10, 12), alcătuite dintr-un receptor biologic (ce poate fi reprezentat de o enzimă, anticorp, lecitină etc.) cuplat cu un transducer electronic (figura 1). Legarea metabolitului de acest receptor este detectată de către transducer sub forma unui semnal electronic a cărui prelucrare, la rândul său, exprimă în final concentrația metabolitului analizat (10).

Scanned with OKEN Scanner

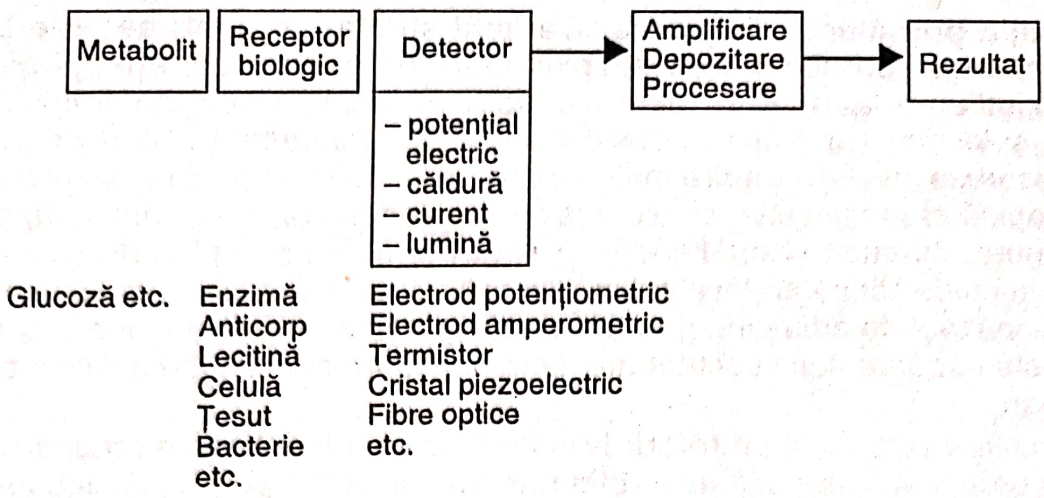


Figura 1. Principiul funcționării unui biosenzor (10).

Diabetul zaharat este considerat de către clinicieni ca fiind situația în care acești biosenzori vor avea o utilitate deosebită în viitor. Ei pot fi folosiți, în general, în 3 feluri (10): a) *în vitro*, caz în care un produs biologic (sânge, urină, plasmă etc.) este analizat în exteriorul organismului, de către un aparat, de pildă de glucometrele portabile, în cazul glucozei sanguine; b) *senzori in vivo* ce monitorizează glicemia cu ajutorul unor detectori implantați intravenos sau subcutanat; c) *senzori ex vivo*, încorporați în fluxul sanguin dirijat printr-un cateter în exteriorul organismului, unde este analizată concentrația metabolitului (de exemplu, a glucozei). Acești senzori oferă posibilitatea monitorizării continuie a glicemiei, ceea ce presupune semnalarea mult mai precoce a pericolului hipo și hiperglicemiei și creează condițiile necesare unui tratament intensiv mult mai agresiv (10).

În plus, în cazul senzorilor *in vivo*, indiferent de tipul acestora, există posibilitatea cuplării lor cu o pompă de insulină externă sau implantabilă care să funcționeze pe baza unor algoritmuri prestabilite, de tip feed-back sau „circuit închis" („closed loop"), eliberarea hormonului fiind controlată de un computer inclus în sistem, realizând un așa-numit *„pancreas endocrin artificial"* (9, 10).

Principiile fizice ale funcționării biosenzorilor de glucoză (9, 10) au la bază următoarea reacție catalizată de către glucozoxidază:

$$\text{glucoză} + \boxed{1/2\ O_2} + H_2 \leftrightarrow \text{acid gluconic} + \boxed{H_2O_2} + H_2O.$$

Glucozoxidaza este fixată într-un gel care acoperă suprafața unui electrod ce detectează fie consumul de oxigen, fie producția de peroxid în cursul reacției, realizând în acest fel o estimare indirectă a concentrației glucozei (9). O altă metodă utilizează un agent redox activ electrochimic, ferocene, care sub formă sa de ion feric acceptă electroni donați de glucozoxidaza redusă, pe care îi transferă electrodului de bază (10).

Există și numeroase tipuri de senzori ce funcționează pe alte baze decât cele expuse, ca de pildă pe oxidarea glucozei cu producerea unui curent

Scanned with OKEN Scanner

dependent de concentrația acesteia, detectat de un electrod metalic, sau pe alte principii electrochimice, optice, termice etc. (10).

La ora actuală utilizarea senzorilor implantabili este limitată la activitatea de cercetare, fiind și foarte costisitoare, dar progresele înregistrate în acest domeniu sunt semnificative. Cele mai serioase probleme sunt legate de sensibilitatea mai scăzută in vivo, comparativ cu rezultatele obținute in vitro, precum și de durata limitată (zile, săptămâni) pe care au putut fi studiați senzorii implantați atât subcutanat cât și intravenos (10). Totuși, opiniile cercetătorilor converg spre ideea că realizarea unui senzor implantabil cronic intravenos și care să funcționeze o perioadă îndelungată de timp este posibilă. (9, 10).

Pancreasul artificial (10, 11, 14) este un sistem controlat printr-un mecanism de tip feed-back ce realizează concentrații sanguine și tisulare de insulină adecvate nevoilor de fiecare moment al organismului, imitând astfel, într-o oarecare măsură, secreția fiziologică a acesteia. El este un aparat cu „circuit închis" („closed loop"), deoarece eliberarea de insulină (intravenos) este independentă de intervenția omului, toate etapele fiind automate, inclusiv dozarea glicemiei care dictează cantitatea de insulină ce trebuie perfuzată instantaneu. Cele dintâi aparate au fost o adaptare a autoanalizatoarelor de laborator de acum 30 de ani (Kadisk 1964 citat de 10). În anii 1970 au apărut cele „clasice" comercializate sub diferite denumiri (ca de pildă „Biostator", produs al firmei Miles), cântărind câteva zeci de kilograme, deci imposibil de purtat individual și alcătuite din patru organe principale: a) corpul pompei de prelevare a sângelui; b) analizatorul glicemiei (un senzor „ex vivo"); c) ordinatorul; d) corpul pompei de injecție (10, 14). Recent au apărut și aparate ceva mai mici (Betalike Esaote, Biomedical, Genoa, Italia) cu care sângele este ultrafiltrat și analizat de un sistem de membrane (senzorul „ex vivo") produs de Yellow Springs Glucose Analyser (10).

Dificultățile de manevrare, complexitatea și prețul său mare de cost fac ca indicațiile clinice ale pancreasului artificial să fie reduse ca număr și ca durată de folosire (24–48 de ore): comele hiperglicemice, asistența gravidei în cursul travaliului, diabetul „instabil" („brittle diabetes"), asistența metabolică după intervențiile chirurgicale, hemodializa la diabetici, inducerea fazei de remisiune, evaluarea dozelor de insulină necesare pentru tratamentul convențional, în cursul intervenției chirurgicale pentru insulinom, pancreatectomii totale, grefe de pancreas sau de insule Langerhans.

În schimb, eforturile în acest domeniu au fost îndreptate către dezvoltarea senzorilor implantabili și miniaturizarea pancreasului artificial.

Introducerea în anii 1970 a infuziilor subcutanate continue (Pickup și colab. 1970, citați de 10) a realizat un „circuit deschis" („open loop") de administrare a insulinei cu ajutorul unor pompe portabile, ca mijloace eficiente și sigure de obținere a normoglicemiei la pacienții diabetici (10).

Cuplarea senzorilor subcutanați la pompa de insulină a fost raportată de cel puțin două grupuri experimentale (Shichiri și colab., 1983; Rebrin și colab., 1989, citați de 10), dar noțiunea nu a progresat încă spre studii clinice, în special datorită timpului de folosire limitat și sensibilității reduse a senzorului (10, 11, 14).

Scanned with OKEN Scanner

IV. TERAPIE PRIN TRANSPLANT

În mod teoretic aceasta se referă la trei tipuri de transplant: de pancreas, de insule Langerhans și de celule beta izolate. Cel din urmă nu s-a dovedit eficient la animalele de experiență și, de aceea, nu va fi prezentat în continuare.

Transplantul pancreatic s-a însoțit de rezultate din ce în ce mai promițătoare, începând cu primul caz reușit (Kelly, 1967, citat de 8); datele publicate de Sutherland în 1992 (citat de 8) arată un procentaj al supraviețuirii pacienților la un an de la operație de 92% și al grefei de 72%. Majoritatea acestor intervenții au vizat bolnavi care primiseră anterior sau erau supuși simultan unui transplant renal (8, 13) și, deși rezultatele lor s-au îmbunătățit considerabil, morbiditatea și chiar mortalitatea asociate tehnicii chirurgicale sunt încă semnificative. În plus, transplantul pancreatic necesită imunosupresie ulterioară de lungă durată. Toate aceste argumente fac puțin probabilă răspândirea procedeului în tratamentul diabetului zaharat al copilului și adolescentului, chiar în viitorul îndepărtat, fie și numai datorită faptului că riscurile intervenției chirurgicale și ale imunosupresiei sunt, în acest caz, mult mai importante decât cele ale diabetului însuși (1, 8).

Grefa de insule Langerhans prezintă avantajul unei proceduri terapeutice mult mai simple, precum și pe acela că, fiind vorba despre un transplant celular, este posibilă pretratarea prin imunomodulare a insulelor izolate, cu scopul reducerii imunogenicității acestora și a riscului rejetului (8). Transplantul insular cuplat cu terapia imunomodulatoare reprezintă, la ora actuală, una din marile speranțe ale tratamentului diabetului zaharat al copilului și adolescentului. Totuși, până în prezent, el nu a fost studiat decât la persoane care au suferit deja un transplant de organ (renal mai ales) și sunt supuși imunosupresiei. Dacă el se va dovedi eficient, studiul său va fi extins și asupra subiecților diabetici tineri, în absența imunosupresiei (1, 8, 13).

1. *Izolarea insulelor Langerhans* a fost concepută de Ballinger și Lacy în 1972, pe modele animale și apoi aplicată pe pancreasul uman în 1984, de către Gray și colab. (citați de 8). Acest organ ce cântărește, în medie 70 de grame, conține un număr variat de insule (304.000–1,5 milioane), cu un diametru de 150 μm (1, 8). Problemele care se pun sunt legate de separarea acestor insule ce reprezintă doar 1% din țesutul pancreatic total, precum și de posibilitatea autodigestiei lor de către enzimele proteolitice eliberate în cursul tehnicii de izolare (8).

Separarea are loc în două etape distincte: prima, în care insulele sunt izolate de restul țesutului exocrin prin digestia enzimatică (mediată de colagenază) a glandei și a doua, ce constă în purificarea lor printr-un proces de centrifugare bazat pe gradientul de densitate (8, 13). În final, puritatea preparatului obținut este de 30–95%, iar numărul de insule ce poate fi izolat dintr-un singur pancreas variază între 150 000 și 600 000 (8).

2. *Prelucrarea țesutului insular* prin cultivare în cutii Petri și incubare la 37°C oferă posibilitatea de a-l păstra viabil în cultură timp de 2 ani (Nielsen, 1981, citat de 8). Conservarea timp mai îndelungat (teoretic, milenii) se

Scanned with OKEN Scanner

realizează prin crioprezervare (Rajotte și colab., 1988, citat de 8), funcționalitatea insulelor după acest procedeu rămânând de aproximativ 60%.

3. *Transplantul insular.* Deși transplantarea în pancreasul primitorului pare cea mai logică tehnică, s-a constatat că în această eventualitate nu se dezvoltă o rețea vasculară suficientă (1).

De aceea, în majoritatea cazurilor, grefa se realizează prin embolizarea insulelor pe calea venei porte, în ficat (Scharp și colab., 1990, citați de 1, 8, 13), unde se vor localiza și-și vor dezvolta rețeaua capilară proprie la nivelul spațiilor porte și de unde își vor deversa insulina direct în vena portă. La șase săptămâni după transplant, vascularizația insulelor grefate este completă, iar după șase luni este atins potențialul funcțional total (8).

4. *Tratamentul imunomodulator al țesutului insular.* Un număr extrem de mare de date sugerează că transplantul insular provoacă o reacție de respingere minimă în cazul allografelor, mediată de anumite celule limfoide din interiorul insulelor, denumite celule dendritice (Lafferty și colab., 1983, citat de 8). În plus, țesutul insular este extrem de sensibil la gama-iradierea cu doze mici (2, 5, Gray), la radiația ultravioletă și la incubarea în medii de cultură la temperaturi joase (24 °C) (8, 13). Principiul de bază al tratamentului imunomodulator al țesutului insular constă, așadar, în expunerea acestuia, *înainte de a fi transplantat*, la una din modalitățile de mai sus (8). În acest fel, insulele vor fi „acceptate" de primitor fără a mai fi necesară imunosupresia de lungă durată.

5. *Rezultatele transplantului insular.* Așa cum am mai arătat, din motive de securitate, majoritatea grefelor insulare au fost efectuate la pacienți aflați sub tratament imunosupresor pentru o grefă de organe (renală de obicei) anterioară sau concomitentă. Pe parcursul anilor 1990, 1991 și 1992 au fost efectuate 72 de allografe insulare provenind din cadavrele unor donatori. Un procent de 22% din primitori au devenit insulino-independenți perioade de timp variabil (maximum 30 de luni), iar în 61% din cazuri grefa a fost reușită (8).

6. *Recurența bolii autoimune.* O problemă importantă a transplantului insular este reprezentată de posibilitatea recurenței distrugerii autoimune a celulelor beta. S-a constatat că aceasta este posibilă numai în cazul grefelor HLA identice, deci numai în situația în care celulele insulare provin de la un donator nediabetic care este geamăn monozigot al primitorului, eventualitate extrem de rară (8).

7. *Perspective ale transplantului insular*

Xenografa insulară, adică transplantul de celule Langerhans de proveniență animală (îndeosebi porcină), este posibilă și în curs de cercetare. S-a constatat că, în condițiile în care se reușește controlul fazei inițiale a reacției de rejet mediată de anticorpi, există șansa ca xenografa să fie acceptată, într-o perioadă de timp mai îndelungată, proces denumit „acomodare" (8).

Încapsularea insulelor oferă, la rândul ei, posibilitatea transplantului de celule Langerhans fără ca acesta să fie însoțit de imunosupresie. Principiul de bază constă în introducerea insulelor într-o microcapsulă (de aproximativ 500 µm diametru) formată dintr-un înveliș permeabil pentru insulină și glucoză, dar impermeabil pentru imunoglobuline și celulele ce mediază rejetul (1, 8). Acest înveliș este realizat dintr-un material ce provine din algele marine, combinat cu

Scanned with OKEN Scanner

un poliaminoacid ca poli-1-lisina (8). Capsulele sunt transplantate în cavitatea peritoneală, iar caracteristicile lor secretorii par a fi excelente (8, 13). Principala problemă se referă la biocompatibilitatea capsulelor, adică la reacţia de corp străin pe care organismul o dezvoltă în prezenţa lor (Wijsman şi colab., 1992, citat de 8). Există totuşi speranţa că şi această metodă va putea fi utilizată în viitor în tratamentul diabetului zaharat al copilului şi adolescentului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ATMAN J. J., *La greffe des ilots de Langerhans et du pancreas, demain*, Diabéte et Metab. 1994, 20, 175–82.
2. CHARBONEL, B., BLANCHARD, P., *Des analogues de l'insuline*, Diabéte et Métab. 1994, 20, 194–205.
3. DANIELSEN, G. M., DREJER, K., LANGKJER, L. et al., *New routes and means of insulin delivery*, In: Kelnar, C. J. H., *Childhood and Adolescent Diabetes*, Chapman & Hall Medical/London, 1995, 571–585.
4. GALLOWAY, J. A., CHANGE, R. E., *Improving insulin therapy. Achievements and challenges*, Horm. Metab. Res., 1994, 26, 591–598.
5. GALLOWAY, J. A., *New directions in drug development. Mixtures, analogues and modeling*, Diabetes Care, 1993, 16, supl. 3, 16–23.
6. KURTZ, A. B., *New insulin*, In: Kelner, C. J. H., *Childhood and Adolescent Diabetes*, Chapman & Hall Medical/London, 1995, 565–571.
7. LASSMANN-VAGUE, V., *Voies alternatives d'administration de l'insulin*, Diabete et Metab. 1994, 20, 206–210.
8. LONDON, N. J. M., ROBERTSON, G. S. M., CHADWICK, D. et al., *Islet transplantation*, In: KELNER, C.J.H., *Childhood and Adolescent Diabetes*, Chapman & Hall Medical/London, 1995, 565–571.
9. MOSES, A. C., GOUGH, D. *Alternative approaches to Insulin therapy and recent advances in implantable glucose sensors,* In: Kahn, C. R., Weir, G. C., *Joslin's Diabetes Mellitus*, Lea & Febiger Philadelphia, 1994, 570–586.
10. PICKUP, J. C., *Biosensors and feedback-controlled systems*. In: Kelnar, C. J. H., *Childhood and Adolescent Diabetes*, Chapman & Hall Medical/London, 1995, 585–595.
11. REACH, G., *Pancréas artificiels et bioartificiels pour le traitement du diabéte sucré*, Diabète et Métab. 1994, 20, 183–193.
12. SAUDEK, C. D., *Future developments in insulin delivery systems,* Diabetes Care, 1993, 16, supl. 3, 122–132.
13. SHAFFER, D., MONACO, A. P., *Whole-pancreas and islet-ell transplantion/* In: Kahn, C. R., Weir, G. C., *Joslin's Diabetes Mellitus,* Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, 560–570.
14. VEXIAU, P., *Les pancréas artificiels portables ou implantables*, Rev. Prat. 1992, 42, 733–734.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 19

CETOACIDOZA DIABETICĂ ŞI „ZILELE DE RĂU"

Stuart Brink, Livia Bran

I. INTRODUCERE

Cetoacidoza diabetică (CAD) inaugurală poate să apară în situaţia în care, din diferite motive, diagnosticul diabetului zaharat insulinodependent (DID) este tardiv sau în cazul când boala survine la un copil foarte mic, la care de obicei nu este suspectată decât în momentul decompensării severe. Deşi această complicaţie pune în pericol viaţa bolnavului, recunoaşterea şi tratamentul său prompt şi corect îi ameliorează considerabil prognosticul. CAD se poate produce şi la diabeticii cunoscuţi la care survin infecţii intercurente şi care nu au fost instruiţi cum să-şi ajusteze dozele de insulină la domiciliu în aceste situaţii. Desigur, ea poate să apară rapid în cazul întreruperii insulinoterapiei şi al lipsei de complianţă privind educaţia şi autoîngrijirea.

Tratamentul său efectiv necesită cunoştinţe ferme despre fiziopatologia bolii, anomaliile insulinei şi tulburările echilibrului hidro-electrolitic şi ale homeostaziei metabolismului proteic şi lipidic.

Orice întârziere în iniţierea tratamentului CAD conduce la creşterea severităţii şi a efortului depus pentru corecţia anomaliilor metabolice. Deşi nu este frecvent cazul copiilor şi adolescenţilor cu CAD şi cu probleme cardiace sau renale concomitente (ca în populaţia diabetică adultă), tratamentul acestora necesită o intervenţie intensivă şi o monitorizare care să ţină cont de toţi aceşti factori independenţi, uneori fiind necesară chiar dializa.

Toate stadiile CAD, de la hiperglicemia iniţială şi până la hiperproducţia de corpi cetonici cu hipercetonemie şi acidoză de diverse grade, inclusiv comă, constituie trepte ale procesului patologic care, în absenţa intervenţiei terapeutice corespunzătoare, conduce la moarte.

Coma diabetică este definită prin valoarea presiunii parțiale a bioxidului de carbon (CO_2) sau a bicarbonatului seric de ≤ 10mEq/l, chiar în absența pierderii conștienței.

În cele ce urmează vor fi expuse principalele perturbări ale CAD și terapia lor.

II. TULBURĂRILE HIDRO-ELECTROLITICE ȘI CORECȚIA LOR

1. Tulburările apei și sodiului

Deshidratarea este reflectată îndeosebi de *pierderea în greutate*, astfel încât cântărirea pacientului poate fi folosită *pentru calculul inițial* al necesarului lichidian, pe când *aria suprafeței corporale* reflectă mai bine diferențele între copil, adolescent și adult referitoare la *nevoile hidro-electrolitice de întreținere.* Pierderile lichidiene minime detectabile sunt de aproximativ 3–5% din greutatea corporală; valoarea maximă, compatibilă cu viața, a unei deshidratări acute este estimată a fi în jur de 20%, dar bineînțeles că starea clinică a pacientului este conferită îndeosebi de rapiditatea cu care se instalează aceste modificări. În prezența unor depleții volemice acute de 20% pacientul este, prin definiție, șocat și în pericol de moarte iminentă. În cazul când această situație a fost precedată de o perioadă prodromală mai îndelungată, scăderea în greutate nu este datorată în întregime pierderilor lichidiene, ci și catabolismului lipidic și proteic concomitent.

Deficitele hidroelectrolitice sunt uneori foarte mari și nu corespund întotdeauna cu măsurătorile inițiale de laborator, care reflectă mai ales valorile fluidelor din compartimentul extracelular și nu pe cele reale ale întregului organism. Valorile sodiului sunt afectate de hiperlipidemia concomitentă indusă de deficitul insulinic marcat.

Întrucât pierderile lichidiene extracelulare sunt reprezentate, în cea mai mare parte, de sodiu și apă, refacerea rapidă a volemiei presupune administrarea a *10–20 cm^3/kg greutate corporală soluție NaCl 9‰ în primele 1–2 ore de tratament.* Aceasta protejează pacientul de conscințele precoce ale șocului hipovolemic și poate fi efectuată imediat fiindcă nu necesită soluții volemice costisitoare (sânge, albumină, Ringer).

În continuare, cantitățile de apă, sodiu (și potasiu) folosite în terapia de întreținere pot fi estimate, conform strategiei folosite în pediatrie, pe baza suprafeței corporale: *apă*: 2000 (1500–2000) cm^3/m^2/24 ore; *sodiu*: 40 (30–60) mEq/m^2/24 ore; (*potasiu*: 40 (30–50) mEq/m^2/24 ore).

În majoritatea centrelor se folosește soluția de NaCl 9‰ administrată intravenos în primele 1–4 ore, urmată ulterior de NaCl 4,59‰ și de potasiu; această schemă ia în considerare natura hipotonică a pierderilor (comparativ cu spațiul extracelular). Informații mai recente despre posibilitatea ca edemul

Scanned with OKEN Scanner

cerebral să fie mai frecvent decât se apreciază (Fiordalisi și colab., 1992) au condus la recomandarea continuării administrării soluției de NaCl izotone pe o perioadă mai lungă de timp, în scopul creării condițiilor necesare restabilirii echilibrului osmotic în mod natural. În cazul în care deficitul de sodiu și apă este mare, filtrarea glomerulară scade și pacientul, anterior poliuric, va dezvolta oligurie. Dacă starea de șoc a durat câteva ore și s-a instalat necroza tubulară acută, tratamentul este mult mai complicat și poate necesita monitorizarea necesarului volemic prin presiunea venoasă centrală, ca în insuficiența renală.

2. Hipokaliemia

Datorită acidozei, potasiul iese, de obicei, din spațiul intracelular, dar, în același timp, se pierde prin urină. Inițial, valorile potasemiei sunt normale sau ușor crescute, datorită transmineralizării, favorizată de modificările acidobazice. Pe măsura corecției stării de deshidratare, valorile acidului lactic scad; simultan, administrarea insulinei permite reducerea producției de corpi cetonici, astfel încât starea de acidoză se corectează. Este de așteptat ca potasemia să înceapă să scadă curând după inițierea terapiei CAD și deci atenția acordată substituției potasiului trebuie să fie permanentă și dinamică. Valorile potasemiei pot fi monitorizate eficient prin efectuarea electrocardiogramei (ECG) (chiar dacă modificările indicate de laborator sunt minime), prin urmărirea undelor T și U ale căror anomalii pot constitui indicații de ajustare a tratamentului.

Dacă există o hipokaliemie inițială, este necesară corecția acesteia cu atenție sporită pentru prevenirea aritmiilor cardiace.

Hoipokaliemia semnificativă clinic se caracterizează prin următoarele: a) hipotonie musculară ce progresează spre paralizie francă; b) scădere rapidă sau absență completă a reflexelor osteotendinoase; c) apariția unei respirații superficiale în ciuda unui efort ventilator deosebit; d) cianoză; e) distensie abdominală; f) cardiomegalie și insuficiență cardiacă. În cazul apariției acestor semne și simptome, evaluarea de urgență a potasemiei este obligatorie.

Potasiul trebuie administrat de la începutul tratamentului dacă hipokaliemia are expresie ECG în momentul prezentării bolnavului; în rest, scăderea valorilor serice va impune corecția. De obicei, potasiul se adaugă după 2–4 ore de tratament. Se recomadă, așadar, ca suplimentarea potasiului să se realizeze inițial sub formă de soluție intravenoasă, de îndată ce a fost obținut de la copilul sau adolescentul bolnav un istoric de poliurie sau din momentul primei micțiuni. Substituția precoce a potasiului poate reduce mortalitatea și morbiditatea. Administrarea sa ideală se face cu o rată de *40 mEq la litrul de soluție perfuzată*, fără riscul unei creșteri rapide a valorilor serice sau al iritației locale. O jumătate din cantitate trebuie administrată sub forma *clorurii de potasiu* (20 mEq/l KCl), iar cealaltă jumătate ca *fosfat de potasiu* (20 mEq/l K_2HPO_4), în primele 6–12 ore de tratament substitutiv, deși este posibil ca întreaga cantitate să fie administrată sub formă de KCl. Ulterior, trebuie folosită numai soluția de KCl, pentru a evita hipokaliemia iatrogenă (vezi tratamentul cu fosfați). Rareori este necesară o cantitate de potasiu mai mare decât cea furnizată de o rată de 40 mEq/l, această situație implicând o

Scanned with OKEN Scanner

monitorizare ECG și mai atentă. Ocazional, pot fi folosite căi alternative de administrare a potasiului (nazo-gastrică). Valorile potasiului pot scădea brusc față de cele inițiale (Vignati și colab, 1985) o dată cu instituirea tratamentului CAD, datorită creșterii utilizării glucozei prin administrarea insulinei, restabilirii echilibrului acidobazic prin scăderea cetogenezei și ameliorării perfuziei tisulare (cu reducerea generării de acid lactic). Eliminarea renală a unei mari cantități de sodiu antrenează o excreție urinară persistentă de potasiu (Bunge effect). Pătrunderea intracelulară a potasiului poate fi atât de importantă cantitativ încât, în ciuda administrării sale concomitente, poate surveni o hipokaliemie severă, amenințătoare pentru viața bolnavului.

Este necesară o atenție deosebită în situația în care se administrează intravenos bicarbonat de sodiu, datorită posibilei alcalinizări brutale, motiv pentru care, în multe centre (vezi mai jos), substituția rapidă cu bicarbonat și chiar orice fel de tratament cu acesta au fost întrerupte. La pacienții oligo-anurici administrarea potasiului poate fi totuși necesară, în special la aceia la care sunt evidente tendințele spre hipokaliemie sau chiar o hipopotasemie inițială.

Deficitul de fosfat intracelular și total urmează adesea un model similar celui de potasiu. Deși valorile inițiale ale fosfatului seric pot fi normale sau crescute, în primele 4–6 ore după instituirea insulinoterapiei ele pot să scadă dramatic, pe măsura refacerii depozitelor de glicogen; asemenea hipopotasemiei, deficitul de fosfați este adesea agravat de corecția hidroelectrolitică și terapia insulinică. Consecințele hipofosfatemiei se reflectă în scăderea 2,3 difosfogliceratului (2,3 DPG) eritrocitar, un metabolit intermediar al glicolizei. Această reducere crește afinitatea moleculei de hemoglobină pentru oxigen, cu diminuarea eliberării sale și hipoxie tisulară și cerebrală. Din cauza acesteia, în primele ore de tratament al CAD se recomandă *oxigenoterapia* (în concentrație mică, de regulă pe sondă nazală). Întrucât datele din literatură cu privire la necesitatea substituției fosfaților sunt contradictorii, pare logică ideea de mai sus în care refacerea potasemiei are loc și prin administrarea fosfatului de potasiu (jumătate din necesar) în primele 6–12 ore de terapie intravenoasă. Folosind această schemă terapeutică, autorul nu a întâlnit probleme deosebite legate de hipocalcemie sau hipomagneziemie, în peste 20 de ani de experiență. După câteva ore, fosfatul de potasiu este înlocuit cu clorura de potasiu, încât hiperfosfatemia este evitată. Se recomandă, de asemenea, oxigenoterapia în concentrații mici, de obicei pe cale nazală.

III. ACIDEMIA ȘI ACIDOZA: TRATAMENT CU BICARBONAT DE SODIU?

Așa cum s-a arătat anterior, acidoza este rezultatul unei combinații de mecanisme: a) *eliberarea de acizi grași liberi* secundară deficitului insulinic; b) *generarea de „corpi cetonici"*; c) *denutriția* prin deficit de aport și, uneori

Scanned with OKEN Scanner

d) *producția excesivă de acid lactic* datorită depleției volemice plasmatice, perfuziei tisulare insuficiente și creșterii glicolizei anaerobe la nivel muscular.

Alterarea funcției cardiace de către acidoza sistemică a justificat la început corecția rapidă a acestei stări cu bicarbonat de sodiu. Pe de altă parte, administrarea bicarbonatului poate fi urmată de apariția unor complicații foarte serioase, ca *edemul cerebral*, sau *stopul respirator,* la care se pot adăuga *hipokaliemia* severă (pe măsura pătrunderii intracelulare a potasiului) și *hipoxia tisulară* datorită creșterii afinității hemoglobinei pentru oxigen (tabelul I).

Tabelul I

Complicațiile administrării bicarbonatului în CAD

1. Modificări osmotice brutale
2. Alterări ale potasemiei
3. Alcalinizare rapidă și exagerată
4. Hipoxie potențială cu modificarea curbei de disociație a oxihemoglobinei
5. Edem cerebral, comă și moarte

Tratamentul cu bicarbonat trebuie indicat numai în cazul pacienților cu acidoză metabolică severă reflectată de o valoare a pH-ului arterial de 7,0–7,1 sau de una a bicarbonatului seric mai mică de 5 mEq/l. Administrarea rapidă a unor cantități mari este contraindicată ca măsură de rutină și trebuie rezervată pacienților aflați în iminența de stop cardiorespirator. Altfel, pH-ul sanguin crește brusc, efectul protector Bohr ce permite eliberarea tisulară a oxigenului în condiții de acidoză este abolit, iar creșterea rapidă a afinității hemoglobinei pentru oxigen poate conduce la agravarea hipoxiei tisulare și poate fi cauza deteriorării neașteptate a stării clinice a pacienților respectivi. Această secvență de evenimente declanșate de administrarea bicarbonatului poate contribui la apariția edemului cerebral. În cazul utilizării bicarbonatului de sodiu, cantitatea de sodiu conținută în el trebuie scăzută din cea aflată în soluția volemică folosită, pentru a evita exacerbarea stării hiperosmolare. Se propune ca bicarbonatul de sodiu să nu fie administrat pe baza calculului deficitului bazic, datorită riscului de supradozaj, posibil întrucât insulinoterapia, echilibrarea volemică și mecanismele compensatoare renale tind concomitent să corecteze starea de acidoză existentă. Atunci când este folosit bicarbonatul de sodiu, el *trebuie administrat sub forma infuziei intravenoase lente*, în decurs de câteva ore. Sunt necesare determinări frecvente ale pH-ului și/sau ale bicarbonatului seric, iar administrarea trebuie întreruptă atunci când pH-ul ajunge la 7,2–7,25. Este mai bine ca mecanismele homeostazice normale să compenseze în mod natural aceste dereglări metabolice, atât cât este posibil și, în absența afectării renale importante, majoritatea pacienților trebuie să fie capabili să realizeze această corecție acido-bazică fără adaus de bicarbonat, pe măsura instituirii terapiei insulinice și a corecției terapeutice hidro-electrolitice. Mai mult, au fost raportate rezultate favorabile folosind schemele cu doze mici de insulină (Brink, 1987) fără administrare de rutină a bicarbonatului, furnizând, în acest fel, argumente puternice împotriva concepției că insulinorezistența este frecventă

Scanned with OKEN Scanner

la pacienții cu CAD. Supradozajul bicarbonatului cu creșterea rapidă a pH-ului sanguin poate fi urmată și de scăderea brutală a pH-ului lichidului cefalorahidian (LCR). Această acidoză paradoxală a LCR poate fi explicată prin creșterea presiunii parțiale a bioxidului de carbon (datorată reducerii efortului respirator pe măsura corectării respirației Kussmaul) cu difuziunea sa extrem de lentă prin bariera hematoencefalică. Vasodilatația cerebrală și mărirea volumului sanguin la acest nivel pot contribui la creșterea presiunii LCR și la apariția edemului cerebral, ca și la alterarea stării de conștiență a pacientului ce primește bicarbonat de sodiu.

IV. OLIGOELEMENTELE

La ora actuală nu există date concrete care să ofere sugestiile terapeutice referitoare la modificările oligoelementelor în cursul episoadelor de CAD. Valorile calciului seric pot fi scăzute tranzitor, reflectând o stare temporară de hipoparatiroidism asociată cu modificări ale depozitelor de fosfor din organism. Au mai fost semnalate deficite minore de zinc, seleniu, crom și magneziu în CAD, dar nu există suficiente date care să susțină substituția lor de rutină în cursul acesteia.

V. TERAPIA INSULINICĂ

1. Considerații generale

Deși au fost publicate rezultate bune cu regimuri insulinice variate, majoritatea specialiștilor diabetologi preferă *perfuzia continuă cu doze mici de insulină*, însă reechilibrarea hidroelectrolitică, precum și identificarea și tratamentul cauzelor precipitante eventuale sunt cruciale.

Supravegherea clinică și biologică atentă și repetată constituie baza programului terapeutic adecvat și permite permanenta sa ajustare.

Scopul principal al terapiei insulinice este acela de a asigura o cantitate suficientă de insulină în conformitate cu valorile inițiale și ulterioare ale glicemiei și, mai ales, în funcție de evoluția pacientului. Ca rezultat al modificărilor acido-bazice și al tratamentului insulinic, niveluri sanguine ale acetoacetatului și ale acestonei pot crește inițial, în ciuda unei scăderi mult mai importante a acidului beta-hidroxibutiric. În consecință, valorile cetonemiei și ale cetonuriei (estimate exclusiv prin determinarea aceto-acetatului și a acetonei, nu și a acidului beta-hidroxibutiric) pot crește la scurt timp după debutul terapiei. De aceea, cetonemia și cetonuria sunt mult mai puțin folositoare pentru aprecierea

Scanned with OKEN Scanner

necesarului insulinic, comparativ cu evoluția clinică a bolnavului și valorile glicemiei.

Administrarea prea rapidă și intempestivă a insulinei poate duce la scăderea bruscă a glicemiei cu modificări osmotice excesive; riscul edemului cerebral crește dacă acest efect este metabolic ignorat. La pacienții cu CAD trebuie utilizată *insulină cristalină* (cu acțiune rapidă), deoarece orice modificare a dozelor produce efecte aproape imediate. Este preferată *insulina umană* întrucât este mai puțin alergogenă și numai atunci când aceasta nu este disponibilă sau pacientul folosește deja un alt preparat insulinic, va fi utilizată o insulină animală.

Necesarul insulinic al unui pacient este determinat de numeroși factori. Tabelul II arată situațiile în care dozele de insulină trebuie să fie mai mari sau mai mici în tratamentul CAD.

Tabelul II

Situații ce impun modificarea dozei de insulină în tratamentul CAD

Sensul	
Creștere	1. Pacienți care, în mod obișnuit, necesită doze mari de insulină 2. Durata îndelungată a diabetului 3. Infecții severe 4. Asociere cu obezitate importantă 5. Insulinorezistență obiectivată 6. Acidoză severă
Scădere	7. Pacienții care, în mod obișnuit, utilizează doze mici de insulină 8. În absența comei 9. Glicemie mai mică de 400 mg% 10. Pacienți foarte slabi 11. Copil mic sau sugar 12. În prezența unui istoric de „omisiune" a administrării de insulină (întârziere în instituire imediat după debutul diabetului, administrare neregulată) 13. Istoric de sensibilitate la insulină 14. În prezența insuficienței renale 15. În caz de hipokaliemie 16. În condiții de hiperosmolaritate extremă

Unii pacienți nou diagnosticați, cu acidoză severă, pot necesita doze foarte mari de insulină, în timp ce pentru alții acestea sunt foarte reduse. Copiii mici și sugarii par a fi mai sensibili la insulină decât cei mari și adolescenții. Acesta este încă un exemplu că pacientul nu necesită întotdeauna doze mari de insulină, ci, mai ales, o refacere volemică și electrolitică la care se adaugă „ceva insulină".

Medicul trebuie să cunoască în fiecare clipă ora administrării insulinei, momentul începerii ca și ritmul perfuziei hidro-electrolitice. Consemnarea acestor date în foaia de observație este cel mai important lucru o dată ce s-a precizat diagnosticul și s-a început tratamentul, datorită modificărilor extrem de

Scanned with OKEN Scanner

rapide ce apar ulterior. Nu există nici un fel de formulă substitutivă pentru urmărirea oră de oră a pacientului de către medic și echipa sa.

2. Căi de admistrare

a) Administrarea „in bolus" (i.v.+s.c.)

În trecut, insulinoterapia tradițională consta în administrarea insulinei rapide în combinația dintre *un bolus intravenos și unul subcutanat*. Întrucât o parte din insulină era eliberată direct în circulația sanguină, orice posibilitate de absorbție deficitară la nivelul țesutului subcutanat era astfel eliminată. Dozele de insulină erau extrem de variate, depinzând de greutatea corporală, suprafață și/sau habitus. Deși erau necesare decizii multiple privitoare la dozele inițiale și ulterioare, majoritatea pacienților evoluau favorabil, fără exces de morbiditate și mortalitate; de fapt, printr-o monitorizare frecventă a glicemiei și a electroliților, mortalitatea a scăzut semnificativ în decursul anilor care au urmat introducerii insulinoterapiei. A început să fie recunoscută sensibilitatea relativă la insulină a pacienților tineri și majoritatea autorilor au preferat în CAD la copii calea subcutanată. Adesea prima doză de insulină (administrată sub formă de bolus) era suficientă pentru a acoperi necesarul insulinic 16–24 de ore, fără a mai necesita repetări ulterioare în această perioadă, întrucât hiperglicemia era rapid corectată (în câteva ore).

b) *Calea intramusculară*

Așa cum s-a întâmplat cu descoperirea insulinei de către Paulescu, primul raport asupra administrării intramusculare a insulinei (Katsch, 1946) a fost ignorat, fiind relativ recent reevaluat, ceea ce a dus la creșterea popularității acestei căi, drept alternativă la terapia intravenoasă sau subcutanată în tratamentul CAD. Deoarece în administrare intramusculară insulina se absoarbe mai rapid și produce o scădere mult mai accentuată a glicemiei, comparativ cu cea injectată subcutanat, numeroși cercetători au început să o studieze folosind *doze frecvente, dar mai mici* de hormon.

Diabetologii britanici (Alberti, 1977) au conceput un program de tratament ce lua în considerare biodisponibilitatea insulinei injectate intramuscular și posibilitatea realizării unei insulinemii constante (a unei cinetici de tip „steady-state"). Pentru tineri, această schemă constă într-o doză de încărcare de *0,25 unități de insulină rapidă/kg*, urmată de *0,1 unități/kg/oră*, intramuscular. Avantajele tratamentului intramuscular față de cel anterior(a) sunt următoarele: ușurință în înțelegerea sa de către personalul medico-sanitar; nu necesită aparatură complicată; calculul simplu al dozelor de insulină; risc minim de hipoglicemie tardivă datorită obținerii unor valori cvasi-normale ale insulinemiei; reducere uniformă a lactatului sanguin; absența unor modificări majore în fluxul potasiului; reducere a riscului apariției edemului cerebral datorită scăderii mai lente a glicemiei și modificărilor osmotice urinare pe care aceasta le antrenează.

Folosirea protocoalelor de administrare intramusculară a insulinei ridică probleme atunci când rehidratarea și corecția electrolitică se realizează inadecvat, mai ales dacă pacientul prezintă la internare hipotensiune arterială.

Scanned with OKEN Scanner

O altă problemă este legată de alegerea locului injecției; dacă este vorba despre fesă, insulina se poate depozita în țesutul adipos și nu ajunge în mușchi. Pentru a evita aceasta, se recomandă efectuarea sa la nivelul deltoidului, de unde, indiferent de gradul obezității, insulina ajunge în țesutul muscular.

c) Infuziile continue de insulină în doze mici

Infuzia continuă cu doze mici de insulină a devenit *metoda standard de tratament a CAD* în majoritatea centrelor de pediatrie. Avantajul terapeutic major față de terapia în bolusuri mari de insulină a constat în posibilitatea aprecierii relativ corecte a scăderilor lent-progresive ale glicemiei: în general, aceasta se reduce cu aproximativ 10% pe oră (după primele ore de rehidratare).

Unele studii nu au constatat diferențe semnificative între cele trei tipuri de protocoale de insulinoterapie (Fisher, Shahshahani și Kitabchi, 1977), fără confirmarea insulinorezistenței sau a unor diferențe ale mortalității. Protocolul folosit de NEDEC, cu doze mici de insulină, este prezentat în tabelul III.

Tabelul III

Protocolul terapeutic NEDEC al CAD la copii și adolescenți, bazat pe administrarea insulinei în doze mici

1. Se asigură libetatea căilor aeriene, susținerea respirației și a circulației
2. Se confirmă diagnosticul de CAD la patul bolnavului
3. Se începe administrarea de NaCl 9‰, 10–20 cm^3/kg în primele 1–2 ore
4. Se realizează monitorizarea ECG (derivația II la copii, toate derivațiile la adulți) pentru aprecierea modificărilor potasemiei
5. Se începe înregistrarea în foaia de observație a următorilor parametri: greutatea, înălțimea, aria suprafeței corporale, pulsul, tensiunea arterială, frecvența respirațiilor și efortul respirator, în starea SNC, glicemia, examenul de urină, ionograma sanguină, calcemia, parametrii acido-bazici
6. Se estimează deficitul hidro-electrolitic
7. Se atașează la sistemul de perfuzie intravenoasă insulina rapidă

A. Se prepară 100 de unități de insulină rapidă (1 cm^3) în 100 cm^3 de NaCl 9‰.

B. Se realizează o spălare prealabilă a tubului de perfuzie pentru a se evita aderarea insulinei la pereții de plastic; manevra nu este necesară în cazul folosirii albuminei

C. Se atașează derivația de administrare a insulinei la sistemul de perfuzie intravenoasă folosind fie pompa de insulină, fie un set de perfuzie obișnuit

D. Se administrează 0,1–0,2 unități/kg de insulină rapidă ca bolus intravenos

E. Se administrează 0,1 unități/oră, sub formă de infuzie intravenoasă continuă

F. Se apreciază că se va produce o scădere inițială a glicemiei datorată exclusiv rehidratării și ulterior o reducere a acesteia cu aproximativ 10% în fiecare oră (50–70 mg/dl/oră)

G. Se monitorizează glicemia după 1 oră și apoi la fiecare 2–4 ore, pentru a fi siguri de răspunsul scontat

Se monitorizează glicozuria și cetonuria cel puțin o dată la 3-4 ore

H. În absența răspunsului așteptat se dublează rata de infuzie sau se utilizează un alt protocol de tratament

I. Se estimează momentul în care glicemia va ajunge la 250–300 mg/dl pentru a se evita hipoglicemia

J. Când glicemia a ajuns la această valoare, se oprește infuzia de insulină și se introduce dextroză 5% cu adaos de electroliți

8. După primele 1–2 ore de perfuzie cu NaCl 9‰ se continuă cu NaCl 4,5‰ plus 20 mEq/l KCl și 20 mEq/l K_2HPO_4, pentru a se evita hipokaliemia iatrogenă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III (continuare)

9. Se monitorizează ionograma sanguină la 2–4 ore sau în funcție de starea clinică a pacientului
10. Cu 15 minute înaintea opririi infuziei sau dacă administrarea intravenoasă nu mai este eficientă datorită timpului rapid de înjumătățire al insulinei, pentru a se evita CAD recurente, este obligatorie administrarea subcutanată sau intramusculară a insulinei. Dozele se ajustează în funcție de momentul diagnosticului DID, importanța cetozei și/sau a acidozei, vârsta pacientului, sensibilitatea cunoscută sau alți factori ce pot afecta necesarul insulinic (sarcină, insuficiență renală, infecții intercurente)
11. Se vor identifica și trata cauzele precipitante (antibiotice pentru infecțiile tractului urinar, faringitele streptococice etc.)
12. Se vor înregistra prompt datele noi în foaia de observație
13. Se va acorda atenție modificărilor electrolitice și statusului neurologic, inclusiv prin repetarea examinării fundului de ochi pentru detectarea și corectarea edemului cerebral
14. Pacientul și familia sa vor fi educați în scopul prevenirii recurențelor. Vor fi identificate eventualele probleme psihosociale

Infuzia de insulină ca în tabel realizează niveluri adecvate ale insulinemiei, corectează hiperglicemia, inhibă lipoliza, glicogenoliza și reduce anomaliile hormonilor de contrareglare existente în CAD. Rareori, când glicemia nu se modifică satisfăcător, aceasta se datorează, de obicei, faptului că insulinoterapia nu a fost începută concomitent cu perfuzia sau nu a fost conectată acesteia în mod eficient. Dacă însă insulina a fost administrată corect, iar glicemiile au rămas crescute, atunci fie că dozele trebuie dublate, fie este necesară folosirea unei alte scheme (protocol alternativ). Ca și în cazul altor tipuri de tratament, deshidratarea rămâne o cauză posibilă a lipsei de răspuns la insulinoterapie, în special dacă există încă pierderi subestimate. Prezența unei infecții documentate încetinește normalizarea tuturor parametrilor metabolici, dar nu pare să existe nici o diferență clinică semnificativă între schema cu doze mici și cea cu doze mari de insulină (Balasse, 1976). Atunci când glicemia scade la aproximativ 250 mg/dl, se adaugă dextroză 5% în perfuzie, iar insulina începe să fie administrată subcutanat. În această etapă a tratamentului, denumită „schimbarea gărzii", apare o problemă foarte frecventă.

În momentul „schimbării gărzii" (valabil atât pentru asistentă cât și pentru medic) se întrerupe infuzia de insulină, dar se uită adesea administrarea subcutanată a acesteia. Pentru a evita eroarea, este înțelept a se specifica în foile de observație că insulina subcutanată trebuie administrată cu o jumătate de oră *înaintea* întreruperii infuziei continue de insulină, ceea ce permite absorbția oportună a hormonului de la locul injecției. Unii autori recomandă continuarea infuziei intravenoase de insulină dacă corecția hiperglicemiei s-a realizat mai rapid decât cea a acidozei. Există opinii contradictorii cu privire la acest fapt, ca și în cazul necesității unei doze inițiale de încărcare. Susținătorii acesteia din urmă arată că saturația maximă a receptorilor se produce în acest caz ceva mai rapid decât este atinsă insulinemia constantă („steady state") în cursul primelor minute de infuzie. Cei care se opun utilizării acestui „bolus" de încărcare argumentează cu faptul că modificările rapide ale glicemiei pot fi dăunătoare și pot antrena secreția hormonilor anti-insulinici (Alberti, 1977).

Scanned with OKEN Scanner

Beneficiile administrării insulinei sub forma infuziilor intravenoase continue în CAD sunt aceleași ca și în cazul tratamentului intramuscular: *corecția mai „blândă" a stării hiperosmolare; reducerea riscului hipoglicemiei pentru că scăderea glicemiei este mult mai previzibilă; scăderea pericolului hipokaliemiei severe; reducerea riscului teoretic al edemului cerebral; eliminarea problemei legate de doza necesară.* Bineînțeles, nu este nevoie de injecții intramusculare repetate, un beneficiu important în special atunci când avem de-a face cu copii mici, care se tem de injecții și care deja sunt puși în fața unei situații stresante. Problema majoră este legată de necesitatea asigurării unui abord venos continuu, valabilă în special în cazul pacienților deshidratați sau a copiilor mici. Pompele de insulină sunt adesea foarte utile, totuși lipsa acestei aparaturi speciale nu justifică în nici un fel întârzierea în începerea corecției hidro-electrolitice sau a insulinoterapiei. De cele mai multe ori, un set de perfuzie obișnuit poate servi acestor scopuri și nu necesită personal instruit în mod special.

Un avantaj în plus al administrării intravenoase a insulinei este reprezentat de faptul că rata de perfuzie poate fi ajustată în funcție de modificările aproape instantanee ale glicemiei datorate timpului de înjumătățire foarte scurt al insulinei și faptului că nu sunt folosite preparate cu acțiune prelungită, ceea ce poate constitui însă un dezavantaj dacă perfuzia este oprită în mod nejustificat. Ca o măsură de precauție împotriva acestei eventualități, în protocolul folosit de autor se precizează faptul că rata administrării insulinei este controlată separat de cea a fluidelor de rehidratare. În plus, infuzia se continuă încă 15–30 de minute după debutul administrării subcutanate a insulinei. Dozajul insulinei trebuie simplificat și ajustat modificărilor glicemiei, personalul medico-sanitar putând în acest fel să acorde mai mult timp cercetării eventualelor cauze precipitante și supravegherii anomaliilor hidroelectrolitice ce pot fi letale pentru pacient.

În concluzie, superioritatea insulinoterapiei cu doze mici în perfuzie este dificil de argumentat din punct de vedere al eficienței, dar ea este mai ușor de manipulat și de însușit, motiv ce o face preferabilă în tratamentul CAD.

VI. ADMINISTRAREA HIDRAȚILOR DE CARBON

Hidrații de carbon sunt necesari ca substrat pentru acțiunea insulinei și pentru stoparea rapidă a utilizării acizilor grași (Foster și Mc Garry, 1983). NEDEC sugerează adaosul glucozei la lichidul de perfuzie în momentul când glicemia este de 250-300 mg/dl. În cazul unor pacienți la care CAD este secundară deshidratării și vărsăturilor și care au glicemia inițială în jur de 300 mg/dl, introducerea dextrozei 5% se indică încă de la început. În cazul altor bolnavi, dextroza 5–10% se adaugă după 5–12 ore de la debutul măsurilor de reechilibrare hidroelectrolitică și al insulinoterapiei. Decizia asupra momentului

Scanned with OKEN Scanner

introducerii glucozei este facilitată de protocolul cu doze mici de insulină în perfuzie ce realizează o scădere mult mai previzibilă a glicemiei și de prezența unui pat vascular capilar adecvat pentru determinările glicemiei.

VII. TRATAMENTUL ULTERIOR

Alimentarea orală trebuie reinstituită cât mai rapid posibil, începând cu cea lichidă și semisolidă cu conținut glucidic și progresând spre alimente complexe. Ea poate fi începută, de obicei, după câteva ore de tratament parenteral, dar această „regulă" trebuie să fie flexibilă, în funcție de considerații clinice, de starea conștienței și de prezența sau absența tranzitului intestinal, a greșturilor, vărsăturilor, diareei etc.

Realimentarea precoce poate accelera însănătoșirea, permițând refacerea potasemiei și împiedicând cetogeneza excesivă. Atunci când tânărul începe să simtă senzația de foame este momentul să înceapă, cu prudență, realimentarea. Dozele ulterioare de insulină depind de numeroși factori, ca vârsta și greutatea pacientului, vechimea diabetului, dozele anterioare (dacă nu este vorba despre un caz nou), alte probleme posibile (sarcină, insuficiență renală, medicație concomitentă etc.) Necesarul zilnic de insulină este de aproximativ 0,5–0,8 unități/kg în perioada pre- și postpubertară și în jur de 0,8–1,2 unități/kg în timpul pubertății; o dată estimată doza zilnică, aceasta va fi divizată în mai multe prize preprandiale. Pacienții nou diagnosticați pot necesita cantități mult mai mari, câteva zile până la câteva săptămâni după depistare. Timp de 24–48 de ore după rezolvarea CAD poate fi necesară administrarea de insulină rapidă. Determinările ulterioare ale glicemiei ghidează dozele, momentul introducerii insulinei cu acțiune intermediară și tipul schemei ulterioare de tratament: două, trei injecții sau injecții multiple de insulină administrată subcutanat (NEDEC utilizează protocoale terapeutice agresive, cu injecții preprandiale multiple). Cetonuria nu este folositoare în decizia asupra dozei de insulină, o dată ce ameliorarea clinică este evidentă. Explicația persistenței unei cetonurii medii constă în perioada de înfometare prin lipsă de aport din primele ore ale CAD, ca și în faptul că cea mai mare parte a acidului beta-hidroxibutiric este transformată în acetonă și acetoacetat în mod lent, într-o perioadă de ore sau zile după debutul CAD.

VIII. COMPLICAȚIILE CAD (Tabelul IV)

Omisiunea depistării evenimentelor precipitante ale CAD, nerecunoașterea precoce a acestei stări la domiciliu, nedepistarea factorilor stresanți psiho-sociali în familie sau la școală, întârzierea diagnosticului unor boli frecvente (pielonefrită sau apendicită etc.) cresc în mod semnificativ mor-

Scanned with OKEN Scanner

biditatea și mortalitatea. Datorită asocierii frecvente a CAD cu atonia gastrică, lavajul gastric trebuie luat în considerare la fiecare pacient comatos; introducerea sondei nazo-gastrice are însă indicații precise și nu trebuie efectuată la întâmplare. Folosită judicios ea poate ajuta la prevenirea sindromului de aspirație la pacienții comatoși în momentul internării.

Tabelul IV

Erori și complicații frecvente ale CAD

1. Întârziere în diagnostic
2. Întârziere în instituirea terapiei
3. Rehidratare inadecvată
4. Hipokaliemie nerecunoscută
5. Exagerare a insulinoterapiei
6. Administrare excesivă de bicarbonat
7. Hipoglicemie (sindromul „schimbării gărzii")
8. CAD recurente (sindromul „schimbării gărzii")
9. Substituție excesivă de fosfați cu hipocalcemie consecutivă
10. Aspirație
11. Edem cerebral nerecunoscut
12. Necroză tubulară acută nediagnosticată
13. Edem periferic sau pulmonar (ederne postinsulinice sau hiperhidratare?)
14. Nerecunoaștere a cauzelor precipitante ale CAD
15. Handicap neurologic
16. Deces

1. Edemele postinsulinice

La scurt timp după începerea terapiei CAD, indiferent de protocolul folosit, este posibilă apariția rapidă a edemelor, creșterea semnificativă în greutate, distensia abdominală, alterarea acuității vizuale. Aceste fenomene sunt mai frecvente în cazul pacienților cu CAD supuși unui tratament energic sau al acelora recent diagnosticați ca diabetici, dar care prezentaseră simptomatologia caracteristică cu mult timp înainte.

În absența unor boli cardiovasculare sau renale concomitente, rareori prezente la copiii și adolescenții diabetici, aceste simptome dispar, de obicei, spontan și au fost denumite „edeme postinsulinice", în lipsa unei explicații mai documentate (Vignati și colab., 1985).

2. Edemul cerebral

Pacientul cu CAD, care este inconștient sau semiconștient când tratamentul a fost deja început, sau care devine comatos pe parcursul desfășurării corecte a acestuia, continuă să reprezinte o dilemă terapeutică majoră. Deși edemul cerebral poate apărea ca urmare a unor *erori majore* de tratament, în ceea ce privește *administrarea lichidelor, electroliților și a insulinei*, majoritatea cazurilor de edem cerebral rămân inexplicabile. Parametrii clinici și de laborator

Scanned with OKEN Scanner

nu pot fi corelați întotdeauna cu severitatea episodului comatos. În tabelul V sunt prezente o serie de manifestări clinice care pot ridica suspiciunea edemului cerebral, mai ales dacă pacientul evoluează favorabil din punct de vedere al parametrilor biologici, dar nefavorabil sub aspect clinic.

Tabelul V

Semne și simptome ale edemului cerebral

1. *Deteriorarea progresivă a stării SNC în pofida ameliorării parametrilor de laborator*
   A. Cefalee
   B. Letargie
   C. Imposibilitatea de recâștigare a stării de conștiență
   D. Presiune crescută a LCR
   E. Reflexe anormale
2. *Modificări oculare*
   A. Edem papilar
   B. Presiune intraoculară inegală
   C. Presiune intraoculară în creștere
   D. Diminuarea reflexului pupilar fotomotor
3. *Hiperpirexie*
4. *Hipertensiune arterială*
5. *Diabet insipid*
6. *Electroencefalogramă anormală*
7. *Anomalii prezente la tomografia computerizată sau la rezonanță magnetică*, sugestive pentru edemul cerebral, creșterea presiunii intracraniene

Bineînțeles că toate aspectele citate anterior în acest capitol, ce pot conduce la întârzierea diagnosticului și la erori terapeutice cu agravarea dezechilibrului acido-bazic și/sau hidroelectrolitic al pacientului, nerecunoscute (sau necorectate), pot fi considerate explicații posibile ale oxigenării cerebrale inadecvate. Acele tulburări care pot cauza aritmii cardiace sau interferează cu eforturile respiratorii sunt în mod evident candidați patogenici potențiali ai edemului cerebral, deși sunt rare. În aceste cazuri au fost constatate (Vignati și colab., 1985) modificări necroptice asemănătoare celor observate la pacienții decedați prin asfixie sau anoxie cerebrală.

Alți cercetători au demonstrat că *hiperosmolaritatea* per se ar putea contribui la apariția edemului cerebral; de aceea recomandările de dată recentă se referă la refacerea hidro-electrolitică mai lentă (timp de 36 de ore și nu 24 de ore), cu perturbări metabolice mai puțin drastice, ca de exemplu evitarea bolusurilor de bicarbonat de sodiu (ce pot produce modificări brute de *p*H, cu pătrunderea intracelulară rapidă a potasiului și fosforului), protocoale de insulinoterapie în doze mici în locul administrării acesteia în bolusuri mari (cu încetinirea modificărilor legate de hiperglicemie-hiperosmolaritate și cu o perioadă de reechilibrare ceva mai lungă). Presupunerea că hipoxia este calea patologică finală comună a condus la creșterea interesului acordat prevenirii acestei complicații, mai degrabă decât tratării sale. Studiile care au demonstrat existența unor anomalii nespecifice ale electroencefalogramei în cursul variatelor etape ale tratamentului CAD, ca și documentarea de dată recentă a

Scanned with OKEN Scanner

edemului cerebral prin tomografie computerizată și rezonanță magnetică, ne fac să opinăm că, în forma sa minoră, el poate fi prezent la *toți* pacienții cu CAD (Brink, 1987). Ca urmare a acestor constatări și cu speranța unei recunoașteri mai precoce și a unui tratament mai bun, protocolul utilizat prevede administrarea de oxigen în concentrații mici, precum și efectuarea unui examen neurologic detaliat și repetat. Acesta presupune evaluarea prezenței sau absenței pulsațiilor venoase și a marginilor discului optic la examenul fundului de ochi.

Întrucât recunoașterea precoce a edemului cerebral conferă șanse terapeutice sporite, consultul, chiar la internare, al unui neurolog, neurochirurg și/sau oftalmolog, este binevenit. O dată diagnosticat, tratamentul edemului cerebral este acela de susținere cardiorespiratorie și de menținere a temperaturii normale a organismului.

Beneficiile posibile ale corticoterapiei în reducerea presiunii intracraniene, precum și alte metode de tratament (ce pot fi eficiente prin inducerea unui efect diuretic osmotic) nu sunt evaluate din punct de vedere științific, datorită numărului mic de pacienți disponibili într-un singur centru.

IX. CAD RECURENTE

Dacă în cazul pacienților cu DID necunoscut, apariția unei CAD este „scuzabilă", instalarea acestei stări de decompensare marcată la un diabetic dispensarizat nu este permisă, fiindcă nu este o complicație bruscă a bolii, în marea majoritate a cazurilor fiind necesare câteva ore până la câteva zile pentru instalare.

Cea mai mare proporție a CAD poate fi recunoscută de pacienții tineri bine instruiți, mai ales dacă ei se află sub supravegherea apropiată a membrilor adulți ai familiei. Consultația telefonică cu membrii echipei de îngrijire, în mod deosebit în cazul în care la scurt timp după diagnosticul diabetului survine o afecțiune intercurentă, este o metodă extrem de valoroasă pentru evaluarea necesității unei urmăriri medicale mai detaliate. Atunci când membrii familiei sunt „ochii și urechile" personalului medical, poate fi elaborat un plan de acțiune corect. Copilul sau adolescentul extrem de „instabil" sau „labil", ce prezintă episoade de CAD recurente și provine, de obicei, dintr-un mediu familial nedisciplinat, constituie excepția de la această regulă (aproximativ 2% din cazuistica unei clinici de endocrinologie pediatrică generală sau de diabetologie pediatrică) (Brink, 1987 și Golden și colab, 1985). Acești tineri, aflați de obicei la vârsta adolescenței sau cu câțiva ani mai mici, au o serie de probleme familiale a căror rezolvare o găsesc în a-și induce singuri câteva „zile de rău" (sick days) în scopul atragerii atenției celor din jur (Citrin și colab., 1987).

Deși multe din episoadele de CAD sunt determinate de „omisiunea" administrării insulinei, o anamneză atentă poate releva istoricul unor crize frecvente legate de stresul familial. Abuzul sexual, fizic, mental, existența unor membri de familie dependenți de droguri sau alcool, a unor situații în care

Scanned with OKEN Scanner

pacienţi sunt neglijaţi şi lăsaţi să-şi poarte singuri de grijă sunt adesea adevăratele cauze ale episoadelor recurente de CAD. În anumite circumstanţe, când costul insulinei reprezintă o mare problemă, unii pacienţi întrerup intenţionat administrarea ei, cu speranţa că în acest fel vor îmbunătăţi situaţia financiară a familiei, chiar cu riscul propriei lor sănătăţi. În cazul acestor tineri, CAD se poate instala rapid, în decurs de câteva ore, datorită stării de subinsulinizare cronică ce adesea există deja.

Omisiunea insulinei reprezintă, deci, cauza cea mai frecventă a CAD recurente.

Întrucât în cazul acestor pacienţi, întreruperea administrării insulinei este, de obicei, uşor de bănuit, mai ales datorită existenţei unui echilibru glicemic nesatisfăcător de durată (de pildă, cu valori mari ale HbA_{1c}), ea poate fi prevenită prin luarea măsurilor necesare pentru ca, la domiciliu, insulina să fie injectată de mai multe ori pe zi de către cel mai responsabil membru al familiei (uneori dificil de apreciat de către medic sau asistentă), în timp ce, desigur, tratamentul psiho-social este în curs de desfăşurare.

O altă explicaţie a apariţiei CAD recurente, în special atunci când nu există o supervizare „de rutină" a administrării insulinei de către un adult, este aceea că tânărul sau copilul cu DID *nu îşi injectează întreaga cantitate de insulină* prescrisă. Aceste cazuri sunt mult mai frecvente decât se apreciază în general, fiind dificil de diagnosticat şi tinzând să răspundă mai rapid la administrarea de lichide, electroliţi şi insulină, deoarece nu se însoţesc de o cauză precipitantă de tipul unei infecţii intercurente.

X. PREVENIREA CAD

Instruirea pacienţilor tineri cu privire la recunoaşterea semnelor de decompensare metabolică trebuie să rămână o mare prioritate în educaţia diabeticilor. În trecut, această recunoaştere se baza pe determinarea, la domiciliu, a prezenţei glicozuriei şi cetonuriei; acum, se recurge la monitorizarea glicemiei. Aceasta poate semnala o tendinţă de creştere, precedând apariţia semnelor „de alarmă", ca poliuria, polidipsia, nicturia, enurezis-ul, starea de oboseală, pierderea în greutate, greţurile, vărsăturile şi cetonuria.

Identificarea unui „stres metabolic" posibil, ca şi în cazul concomitenţei unei afecţiuni intercurente (respiratorii şi/sau gastrointestinale) trebuie urmată de *creşterea frecvenţei determinărilor glicemiei în această perioadă, de către un adult responsabil.*

Evident că un pacient sau o familie care nu monitorizează regulat glicemia sau nu notează fidel valorile nu sunt capabili să recunoască o deteriorare a echilibrului glicemic şi nu pot interveni în timp util. De exemplu, multe infecţii intercurente produc o reducere a eficienţei insulinei cu 8–24 ore înaintea debutului simptomelor caracteristice bolilor respective. Avizaţi fiind prin modificarea parametrilor metabolici, se pot lua măsuri eficiente pentru pre-

Scanned with OKEN Scanner

venirea progresiunii spre CAD. Noi nu am observat nici un episod de CAD cauzat de supraalimentație sau de alte „indiscreții ale dietei", deși, în aceste cazuri, pot să apară valori mari ale glicemiei și chiar cetonurie.

XI. REGULI PENTRU „ZILELE DE RĂU" (SICK DAYS)

Măsurile de prevenție ale apariției CAD includ următoarele reguli pentru „zilele de rău", ce vor trebui prezentate tuturor familiilor și, când vârsta permite, copiilor și adolescenților cu DID. Dacă monitorizarea de rutină a bolii se practică cu ajutorul glicozuriei (cu reactiv Benedict și/sau bandelete), atunci când apare o afecțiune intercurentă trebuie efectuată monitorizarea glicemiei și a cetonuriei, pentru a se evita instalarea CAD. Prezența cetonuriei trebuie privită ca un semnal de alarmă, necesitând uneori ajustarea de urgență, la domiciliu, a dozelor de insulină și a ingestiei de lichide și electroliți.

Acest *„ghid al zilelor de rău"*, bazat pe determinarea frecventă la domiciliu a glicemiei și a cetonuriei, trebuie adoptat ori de câte ori sunt prezente simptomele ce sugerează iminența CAD, cu glicemii mai mari de 240 mg/dl, scădere în greutate inexplicabilă sau semne evocatoare ale unei afecțiuni intercurente:

1) Monitorizarea glicemiei la domiciliu, sub supravegherea unui adult, la interval de cel puțin 3–4 ore și, ocazional, la fiecare 1–2 ore, cu înregistrarea ruzultatelor într-un caiet de tratament. Dacă nu este posibilă determinarea glicemiei, se va efectua glicozuria.

2) Testarea cetonuriei, minimum o dată la 4 ore, cu înregistrarea rezultatelor în caietul de tratament.

3) Continuarea acestei monitorizări și în timpul nopții (indiferent cât de obosiți sunt pacientul sau familia sa).

4) Creșterea aportului de lichide bogate în NaCl.

5) Măsurarea greutății corporale de 2–3 ori în fiecare zi.

6) Tratamentul eventualelor cauze precipitante (antibiotice pentru faringita streptococică, otita medie, infecțiile tractului urinar etc.).

7) Antipiretice, de obicei fenacetina.

8) Antiemetice, dacă vărsăturile severe împiedică hidratarea corectă.

9) Continuarea administrării insulinei, de obicei, suplimentarea sa sub forma *injecțiilor de ajutor* („booster shoots") (10–20% în plus), atâta timp cât persistă hiperglicemia și/sau cetonuria.

10) Recunoașterea rarelor situații în care dozele de insulină trebuie reduse.

11) Contactarea echipei medicale de îngrijire a pacientului, în special dacă simptomele persistă sau se înrăutățesc (mai ales în prezența durerilor abdominale prelungite și severe, a greșurilor permanente, a respirației din ce în ce mai profunde și/sau dificile, a scăderii ponderale sau a modificărilor de orice fel ale statusului neurologic, inclusiv cefaleea rebelă).

Scanned with OKEN Scanner

Mult prea frecvent medicul sau asistenta recomandă omiterea administrării insulinei deoarece pacientul se simte rău și nu se alimentează. Această recomandare nu trebuie în nici un caz făcută de rutină întrucât majoritatea episoadelor de CAD necesită mai multă insulină în ciuda ingestiei alimentare reduse.

Insulina rapidă trebuie temporar întreruptă sau, extrem de rar, redusă; aceste decizii trebuie însă luate după o consultație prealabilă cu un membru al echipei terapeutice. Unele mini-epidemii virale cu apariție rară pot cauza mai degrabă hipo- decât hiperglicemie; o dată recunoscute de către personalul specializat, se efectuează reducerea corespunzătoare a dozelor de insulină, reamintindu-li-se pacienților și familiilor lor că această măsură este tranzitorie și durează numai câteva zile (atât timp cât afecțiunea intercurentă este în apogeul său). De obicei, insulina cu acțiune intermediară rămâne valabilă, în aceste zile fiind necesară o cantitate mai mare de lichide dulci.

XII. **CONCLUZII**

Avizarea populației generale și educarea diabeticilor și a familiei lor cu privire la semnele, simptomele și tratamentul diabetului în general și ale CAD în special, mai ales la debutul acesteia, precum și instruirea personalului medico-sanitar specializat în vederea diagnosticului și a tratamentului precoce și corect sunt instrumentele cele mai eficiente de luptă pentru prevenirea și anihilarea dezastrului metabolic reprezentat de CAD.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALBERTI, K.G.M., *Low dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis*, Archives of Internal Medicine, 1977, 137, 1367–70.
2. BALASSE, E.O., *Acid cetosi diabetique. Aspects of physio-pathologiques et therapeutiques recents*, Diabète et Metab., 1976, 2, 87–94.
3. BRINK, S.J. *Pediatric and Adolescent Diabetes Meliitus,* Year Book Medical Publishers, Chicago, 1987.
4. BRINK, S.J., *Presentation and ketoacidosis,* În: Kelnar, C.J.H., *Childhood and Adolescent Diabetes,* Chapman and Hall Medical, London, 1995, 226–240.
5. FIORDALISI, I., HARRIS, W.L., NOVOTNY, W. et al., *Minimizing symptomatic brain swelling by preventing low effective osmolarity during repair of diabetic ketoacidemia,* Pediatric Research, 1992, 31, 185 A.
6. FISHER, J.N., SHAHSHAHANI, M.N., KITABCHI, A.E., *Diabetic ketoacidosis treated by low dose insulin therapy by various routes,* N. Eng. J. Med., 1977, 297, 238–41.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 20

COMPLICAȚIILE MICROVASCULARE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Neil H. White, Julia Dunca

I. INTRODUCERE

Complicațiile microvasculare ale diabetului zaharat sunt reprezentate în primul rând de retinopatie și nefropatie; ele apar tardiv și determină o morbiditate semnificativă și o mortalitate prematură a pacienților.

În rândul copiilor și adolescenților cu diabet insulinodependent (DID), complicațiile microangiopate pot să apară în perioada de adult tânăr și, uneori, chiar în adolescență, determinând o reducere marcată a calității vieții, a capacității de muncă și a speranței de viață.

Fiziopatologia complicațiilor microvasculare ale diabetului nu este pe deplin înțeleasă, iar mecanismele prin care acționează fiecare dintre factorii de risc ai apariției și progresiei lor sunt puțin cunoscute. Apariția acestor complicații nu este obligatorie și universală, unii subiecți fiind relativ protejați iar alții înclinați spre ele.

Deși astăzi este în mod clar stabilit că hiperglicemia joacă un rol semnificativ în dezvoltarea microangiopatiei diabetice, ea singură nu este suficientă, alți factori de risc fiind de asemenea importanți: componenta genetică, fumatul, lipidele sanguine (colesterolul și trigliceridele), tensiunea arterială, ingestia de proteine, nivelurile circulante ale insulinei, proinsulinei sau ale produșilor de degradare ai insulinei, modificările metabolice și hormonale specifice pubertății etc.

Rolul unora dintre acești factori de risc este neclar, cea mai mult studiată relație fiind cea dintre glicemie și complicațiile diabetului. Rolul terapiei insulinice intensive ce normalizează nivelul glucozei sanguine în prevenirea

Scanned with OKEN Scanner

acestora şi macanismele posibile prin care hiperglicemia le induce, ca şi posibilităţile profilactice şi terapeutice existente, constituind subiectul acestui capitol.

II. FIZIOPATOLOGIE

Cele mai larg studiate teorii fiziopatologice ale complicaţiilor microvasculare sunt în număr de două: alterarea căii poliolilor şi cea a mioinozitolului, pe de o parte şi cea a glicozilării, pe de alta; pentru fiecare dintre acestea există argumente semnificative. A fost, de asemenea, cercetat rolul oxidului nitric (NO), ce pare foarte activ.

Teoria poliol-mioinozitol presupune că hiperglicemia determină, sub acţiunea aldozoreductazei, acumularea de sorbitol şi o cascadă de modificări biochimice consecutive privind metabolismul inozitolului, protein kinazei-C şi Na/K-ATP-azei. Este cert faptul că acumularea de sorbitol în cristalin joacă un rol-cheie în apariţia cataractei diabetice, după cum perturbarea căii poliol-mioinozitol induce modificări funcţionale şi morfologice în celulele nervoase, ce pot explica manifestările din neuropatia diabetică. Totuşi, deşi s-a sugerat că adozoreductaza şi calea poliolilor joacă un rol în dezvoltarea retinopatiei şi nefropatiei diabetice, această relaţie este mult mai puţin înţeleasă decât relaţia cu neuropatia.

Având în vedere această ipoteză, inhibitorii aldozo-reductazei au fost şi sunt încercaţi ca o posibilitate terapeutică în vederea obţinerii regresiunii sau măcar a stopării progresiei complicaţiilor diabetului.

Creşterea nivelului produşilor finali ai glicozilării indusă de hiperglicemie este al doilea mecanism probabil în provocarea acestor complicaţii. Conform acestei teorii, grupările amino ale proteinelor sunt glicozilate (printr-o reacţie asemănătoare celei a glicozilării hemoglobinei), fenomen ce perturbă proprietăţile acestora şi, prin reacţii secundare, induce în plus legături încrucişate ale proteinelor. Proteinele astfel alterate ar putea juca un rol în apariţia complicaţiilor. De aceea, inhibitorii glicozilării şi ai legării încrucişate, cum este aminoguanidina, sunt obiectul unor studii clinice în scopul prevenirii acestor complicaţii.

Rolul modificărilor hormonale (în special al celor ce apar la pubertate), al factorilor de creştere, antioxidanţilor, proinsulinei şi produşilor de degradare ai insulinei, ca şi al conţinutului în proteine al dietei, este de asemenea corectat, fără concluzii definitive încă în prezent.

Complicaţiile diabetului sunt rare înainte de pubertate, indiferent de gradul controlului glicemic şi de vechimea bolii, iar prezenţa acestora pare să aibă o corelaţiei mai bună cu durata postpubertară decât cu întreaga durată a diabetului, anii prepubertari având, deci, o mai mică importanţă decât cei de

Scanned with OKEN Scanner

după pubertate. S-a sugerat că relația cu aceasta din urmă se datorește nivelului crescut al factorilor de creștere, în special al factorului insulin – like I (IGF-I, somatomedina-C) ce apare în perioada discutată, problema fiind studiată în continuare.

III. RETINOPATIA DIABETICĂ

Diabetul afectează ochiul în mai multe modalități: 1) tulburarea vederii datorită unui control glicemic nesatisfăcător 2) cataracta 3) edemul macular. 4) retinopatia.

Tulburarea vederii este frecvent prezentă la debutul diabetului și pare fi datorată modificărilor cristaliniene produse prin hiperglicemie; ea mai poate apărea și la subiecți cu diabet cunoscut în prezența unui control rău, mai ales dacă acesta se instalează rapid. Din cauza sa, se sugerează că examinarea oftalmologică a oricărui diabetic în vederea depistării unor tulburări de refracție să fie efectuată la câteva săptămâni sau luni după ce diagnosticul DID a fost pus și în cursul perioadelor unui bun nivel glicemic. Modificările controlului glicemic pot să inducă erori de refracție, ceea ce are drept consecință practică schimbarea frecventă și nejustificată a ochelarilor.

Cataracta apare ca o complicație a DID atât la adulți cât și la copii, deși la aceștia este rară. În ultimii trei ani, la St. Louis Children's Hospital, am văzut trei copii (din cei 300 diagnosticați în aceeași perioadă) care au dezvoltat cataractă în primele luni după diagnosticul bolii, suficient de importantă pentru a le reduce vederea. Toți acești pacienți au fost fetițe cu început de pubertate și cu Hb glicozilată extrem de mare la momentul diagnosticului, ceea ce sugerează că hiperglicemia de lungă durată înainte de depistare și mediul hormonal pubertar pot juca un rol în dezvoltarea complicației. Pe baza acestei experiențe recomandăm examinarea ochiului la orice pacient nou diagnosticat care reclamă reducerea acuității vizuale încă din primele luni de boală. Totuși, în cele mai multe cazuri, aceste episoade de tulburare a vederii nu se datoresc cataractei și dispar fără urmări. Într-adevăr, cataracta și retinopatia sunt rare în faza precoce a DID.

Retinopatia diabetică se stabilizează în două mari etape: retinopatia neproliferativă (background retinopathy = BDR) și proliferativă (PDR). Tehnicile disponibile în prezent și larg utilizate în ultimele decenii arată că BDR este prezentă la 50% dintre pacienii cu DID după 7–10 ani și la 80–90% dintre ei după 15–20 de ani de evoluție. BDR este rareori prezentă înainte de pubertate, indiferent de durata bolii și se manifestă prin microanevrisme, exudate moi și dure și prin hemoragii retiniene. Aceste leziuni nu afectează vederea și BDR nu necesită intervenții specifice. Mai mult, deși nu este clar dacă toate cazurile de BDR evoluează sau nu spre PDR, rareori retinopatia proliferativă apare la un pacient ce nu a prezentat mai întâi BDR. După cum se va prezenta în con-

Scanned with OKEN Scanner

tinuare, ameliorarea controlului glicemic întârzie debutul şi încetineşte progresiunea BDR.

Edemul macular este o formă de BDR rezultată prin edematierea şi acumularea de lichid în regiunea maculară a retinei, ceea ce reduce acuitatea vizuală; de aceea, edemul macular necesită o intervenţie terapeutică, în special fotocoagularea (cu bune rezultate).

PDR apare mai târziu în evoluţia DID decât BDR. Ea nu apare la toţi diabeticii, ultimele statistici apreciind-o la 40–60% dintre aceştia, fiind rară înainte de 10–15 ani durată a DID şi foarte rară, mai degrabă absentă, înainte de pubertate, de aceea, în practica pediatrică, puţini pacienţi au PDR. Leziunile sale cuprind vase retiniene de neoformaţie (neovascularizaţie) şi zone de hemoragie din aceste vase fragile (hemoragii preretiniene) ce pot determina hemoragie în vitros, cicatrice şi detaşare de retină, toate producând reducerea vederii şi chiar cecitate.

Retinopatia diabetică este o cauză frecventă de orbire la adulţi. Studiile din ultimele decenii, aşa cum este ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) în SUA, au arătat ca fotocoagularea cu laser, efectuată la timpul oportun de o mână experimentată, poate reduce în mod evident pierderea vederii datorată PDR.

Recomandăm ca toţi subiecţii cu DID ce evoluează pe o perioadă de peste 5 ani să fie examinaţi anual de către oftalmolog prin pupila dilatată, pentru screening-ul retinopatiei diabetice. Completăm această recomandare prin sugestia ca examinarea să fie anuală în perioada pubertăţii, indiferent de durata DID. Îndrumarea la oftalmolog este obligatorie atunci când copilul relatează tulburări marcate de vedere la scurt timp după diagnosticul bolii.

IV. NEFROPATIA DIABETICĂ

Nefropatia diabetică (ND) este una dintre cele mai importante cauze de insuficienţă renală terminală a adultului şi furnizează un procent substanţial dintre pacienţii dializaţi şi/sau supuşi transplantului renal. ND clinic evidentă este prezentă la 50% dintre bolnavii cu DID trataţi prin tehnicile actuale din ultimele decenii. Progresele recente în înţelegerea fiziopatologiei ND vor duce, sperăm, la intervenţii care ar putea reduce prevalenţa uremiei în anii ce urmează.

Istoria naturală a ND este şi ea puţin descifrată. Leziunile histologice debutează prin îngroşarea membranei bazale a capilarelor glomerulare şi prin expansiunea matricei mezangiale urmată de glomeruloscleroză difuză sau nodulară (Kimmelstiel-Wilson). Procesul avansează spre distrucţie glomerulară şi insuficienţă renală terminală.

Precoce în cursul bolii, rinichii sunt măriţi de volum şi apare hiperfiltrarea glomerulară. Aceasta din urmă este redusă probabil prin ameliorarea controlului glicemic, dar rolul său în dezvoltarea ND clinice este încă neclar. Următoarea

Scanned with OKEN Scanner

etapă este apariția microalbuminuriei, la început intermitentă și/sau indusă de efort și, mai târziu, permanentă.

Subiecții normali elimină rareori o cantitate de albumină urinară mai mare de 15–20 mg/zi (10–14 µg/min), în repaus. Unii consideră că o valoare mai mare de 25–30 mg/zi (17–21 µg/min) este patologică, dar cei mai mulți deplasează această limită la peste 40 mg/zi (28 µg/min).

O multitudine de date sugerează că microalbuminuria persistentă anunță apariția ND clinice, deși nu există un consens în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea acesteia. Cele mai multe sunt de acord, totuși, că o albuminurie mai mare de 200–300 mg/zi (139–208 µg/min) sau prezența microalbuminuriei alături de hipertensiunea arterială sunt înalt predictive pentru ND viitoare.

Pe măsură ce albuminuria progresează sau dacă apare hipertensiunea, filtrarea glomerulară regresează până în stadiul de insuficiență renală, care este frecventă într-o perioadă de 5 ani după instalarea proteinuriei clinice și debutul scăderii filtrării.

Deși multe studii clinice sunt încă în curs, unele intervenții par benefice în încetinirea evoluției ND. Tratamentul intensiv al hipertensiunii arteriale încetinește progresiunea spre insuficiență renală terminală: inhibitorii enzimei de conversie, în special captoprilul, reduc albuminuria și viteza de evoluție spre insuficiența renală după apariția proteinuriei clinice (500 mg/zi) și reprezintă terapia de elecție la diabeticii hipertensivi. Studiile pe animale demonstrează că dieta hipoprotidică are același efect, dar până la concluzii definitive la om mai este nevoie de alte cercetări; de altfel, aceasta nu poate fi încă indicată copiilor diabetici aflați în procesul creșterii.

Astăzi se recomandă ca microalbuminuria să fie cercetată anual ca test screening la copiii diabetici, după o durată de 5 ani a bolii, iar după pubertate, indiferent de vechimea bolii. Deși cuantificarea monitorizată în timp este cea mai corectă măsură, ea nu este deosebit de practică din cauza redusei complianțe a pacienților în a colecta urina pe o anumită durată (de pildă, 12 ore). Unii cercetători (Herman WH, White NH și colab., date nepublicate încă) au arătat că o valoare instantanee a albuminuriei de peste 15 µg/ml este înalt semnificativă pentru o cifră a sa la peste 30 mg/zi (21 µg/min). Dar, deși această modalitate nu poate înlocui determinarea albuminuriei din urina colectată pe o anumită perioadă de timp, poate fi totuși utilizată ca test screening de oarecare importanță în cazurile în care prima nu poate fi realizată.

Microalbuminuria dintr-o singură micțiune poate fi evaluată utilizând și bandelete (larg comercializate), cu mențiunea că cele pentru proteine, folosite de obicei în practică, nu sunt suficient de sensibile.

Determinarea microalbuminuriei trebuie realizată în absența infecției urinare și doar după 4–5 zile de la ultima zi de menstruație. Hematuria, rară ca manifestare a ND, împiedică interpretarea albuminuriei.

Dacă albuminuria este patologică, mai sunt necesare încă 2–3 determinări, pentru a proba persistența sa.

Unii nefrologi pediatri recomandă colectarea urinei de noapte în vederea dozării albuminuriei, în vederea excluderii proteinuriei ortostatice, frecventă la adolescenți.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi efectele tratamentului microalbuminuriei nu sunt demonstrate, trebuie totuşi respectate unele indicaţii, bazate pe studii recente (tabelul I).

Tabelul I

Tratamnetul microalbuminuriei şi proteinuriei în DID

1. Tratamentul intensiv al hipertensiunii arteriale, drogul de elecţie fiind un inhibitor al enzimei de conversie
2. Dacă proteinuria este mai mare de 500 mg/zi (albuminurie aproximativ 200–300 mg/zi), se începe tratamentul cu captopril. Acesta poate fi utilizat şi la niveluri mai mici ale microalbuminuriei, deşi încă nu există studii complete prelungite
3. Ameliorarea controlului glicemic prin terapie intensivă, dacă este posibilă
4. Dacă este prezentă hematuria, intră în discuţie efectuarea biopsiei renale pentru eliminarea altor boli renale
5. Dacă proteinuria este prezentă în primii 5 ani de boală sau înaintea pubertăţii, biopsia renală devine necesară pentru excluderea altor cauze renale

V. TRATAMENTUL INTENSIV ŞI COMPLICAŢIILE DID

Deşi de mulţi ani s-a presupus că apariţia complicaţiilor cronice ale diabetului este rezultatul direct al hiperglicemiei de lungă durată, o probă directă evidentă a acestei ipoteze nu există încă, în ciuda unor date epidemiologice masive şi sugestive. Până nu de mult, nu s-a putut demonstra că măsurile de reducere a glicemiei determină scăderea prevalenţei complicaţiilor induse de această afecţiune.

Prin urmare, deoarece tratamentul DID este complex şi dificil de aplicat, iar pentru mulţi pacienţi, în special pentru copii, normalizarea glicemiei nu este o ţintă realistă şi sigură, terapia intensivă a bolii nu a fost recomandată tuturor acestora.

Totuşi, rezultatele recente ale studiilor DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) şi SDIT (Stockholm Diabetes Intervention Trial) au schimbat optica acestor recomandări. Ambele au demonstrat clar că scăderea glicemiei printr-o terapie intensivă pe o durată de aproximativ 7 ani a redus progresiunea retinopatiei şi a altor complicaţii ale diabetului.

DCCT (în SUA) a fost un studiu multicentric randomizat, care a comparat rezultatele tratamentului intensiv şi ale celui convenţional în DID. Subiecţii au avut vârsta cuprinsă între 13 şi 19 ani şi o durată a bolii de 1–15 ani, cu şi fără complicaţii precoce. Cei care au urmat terapia intensivă au realizat-o fie cu ajutorul pompei, fie prin injecţii multiple de insulină, paralel cu frecvente dozări ale glicemiei (cel puţin 4 pe zi) şi au obţinut valori preprandiale cuprinse între 70 şi 120 mg% (3,6–6,7 mmol/l). În decurs de 7 ani (între 3 şi 9 ani) de urmărire, acest grup a avut Hb A1c mai mică decât cel supus tratamentului convenţional (7,1% faţă de 9%).

Debutul BDR a fost redus cu 27%, iar progresiunea cu 56–76% în grupul tratat intensiv, diferenţe semnificative fiind semnalate şi în ceea ce priveşte nefropatia şi neuropatia.

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi, terapia intensivă nu a fost lipsită de riscuri: hipoglicemia severă a fost de 2–3 ori mai frecventă, iar creşterea în greutate a fost mai mare cu 5 kg decât în cazul celei convenţionale.

SDIT a relevat concluzii foarte asemănătoare.

Deşi studiul DCCT nu este reprezentativ pentru toţi subiecţii diabetici, rezultatele lui au implicaţii certe ce privesc toţi pacienţii cu DID, în sensul că obiectivul reducerii glicemiei nu mai poate fi ignorat, deşi trebuie induvidualizat, urmărindu-se în acelaşi timp siguranţa acestei măsuri. Probabil că va trebui să apară strategii mai noi şi mai bune ale tratamentului pentru ca, într-adevăr, dezideratele propuse să devină realizabile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BACH, L. A., JERUMS, G. I., *Effect of puberty on initial kidney growth and rise in kidney IGF-1 in diabetic rats,* Diabetes, 1990, 39:557–62.
2. DAHLQUIST, G., RUDBERG, S., *The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty,* Acta Paediatrica Scand., 1987, 76:795–800.
3. THE D.C.C.T. RESEARCH GROUP, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus,* N. Engl. G. Med., 1993, 329:977.
4. THE D.C.C.T. RESEARCH GROUP, *Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complication in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus:* The *Diabetes Control and Complications Trial,* J. of. Pediatrics, 1994, 125:177–188.
5. KOSTRABA, J. N., DORMAN, J. S., ORCHARD, T. J. et al., *Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications of IDDM,* Diabetes Care, 1989, 12:686–93.
6. PHYSICIAN'S GUIDE TO INSULIN-DEPENDENT (TYPE I) DIABETES: *Diagnosis and Treatment,* Amer. Diabetes Assoc., Inc., Alexandria, VA, 1994.
7. REICHARD, P., NILSSON, B-Y., ROSENQVIST, U., *The effect od long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus,* N. Engl. J. Med., 1993, 329:304–309.
8. ROGERS, D. G., WHITE, N. H., SANTIAGO, J. V. et al., *Glycemic control and bone age are independently associated with muscle capillary basement membrane width in diabetic children after puberty,* Diabetes Care, 1986, 9:453–459.
9. ROGERS, D. G., WHITE, N., SHALWITZ, R. A. et al., *The effect of puberty on the development od early diabetic microvasculator disease in*

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 21

NEUROPATIA DIABETICĂ LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Laszlo Madacsy, Laszlo Barkai Jr.

I. NEUROPATIA SOMATICĂ

Prezența manifestărilor clinice ale neuropatiei periferice la copii și adolescenți cu diabet zaharat insulinodependent (DID) este neobișnuită. Totuși, apariția modificărilor subclinice confirmate de scăderea vitezei de conducere nervoasă este posibilă, prevalența acestei anomalii, influențată atât de vârstă, cât și de vechimea bolii, fiind de aproximativ 20% în rândul copiilor cu DID în primii cinci ani de evoluție.

Un procent de 60% dintre pacienții cu o durată a diabetului mai mare de zece ani pot prezenta alterări ale vitezei de conducere nervoasă, deși studiile bazate pe măsurarea acestui parametru sunt supuse adesea unor numeroase surse de eroare. Atât fibrele nervoase senzitive mari cât și cele subțiri pot fi afectate, conducând, în primul caz, la reducerea sensibilității proprioceptive și vibratorii, iar în cel de-al doilea, la anomalii ale celei termice și algice. Date recente sugerează o creștere a pragului sensibilității vibratorii și termice la copii, chiar la cazurile cu o vechime mai mică a bolii. Deși pacienții cu modificările expuse mai sus prezintă valori crescute ale hemoglobinei glicozilate, nu s-a constatat o corelație între scăderea vitezei de conducere motorie sau senzitivă cu microalbuminuria sau retinopatia diabetică.

Prezența tulburărilor sistemului nervos central a fost apreciată prin creșterea prevalenței modificărilor electroencefalografice (EEG) la copiii cu DID. Ele apar mai frecvent în cazul pacienților la care debutul bolii a avut loc înaintea vârstei de cinci ani și, deși suspectată, existența unei corelații între

Scanned with OKEN Scanner

numărul hipoglicemiilor severe și anomaliile EEG nu a putut fi dovedită. Studiile efectuate asupra copiilor și adolescenților cu DID au descris alterarea potențialelor evocate la nivelul centrilor nervoși auditiv și vizual, fără ca relația cu frecvența episoadelor hipoglicemice să poată fi demonstrată.

II. NEUROPATIA AUTONOMĂ

1. Introducere

Macroangiopatia diabetică se manifestă, cu deosebire, prin complicații oculare, renale și nervoase; acestea din urmă apar atât la nivelul componentei somatice cât și al celei vegetative.

Rundles a descris pentru prima dată manifestările clinice ale neuropatiei autonome diabetice, ulterior cunoștințele privind funcția sistemului nervos vegetativ cât și semnele clinice de neuropatie devenind tot mai numeroase.

Pe baza cercetărilor din ultimii ani, în diabetologie s-a pus accentul în special pe studiul neuropatiei autonome, recunoscându-se frecvența ridicată a acesteia, severitatea simptomatologiei și importanța sa prognostică. Prin aprofundarea cunoștințelor referitoare la patogeneză, măsurile profilactice și terapeutice au devenit tot mai promițătoare.

Până în prezent investigarea sistemului nervos autonom la diabetici a fost efectuată numai după pubertate și la adulți. Semnele clinice ale neuropatiei autonome, asemănător altor complicații microvasculare, apar numai după o anumită perioadă de evoluție a bolii, predominant la vârsta adultă și, din această cauză, ele se întâlnesc rar în practica pediatrică. În sfârșit, cu toate că există metode simple și neinvazive de investigație, care permit evidențierea semnelor subclinice, complicațiile de la nivelul sistemului nervos autonom al copiilor diabetici nu au fost încă suficient studiate.

Astăzi se cunoaște că disfuncția autonomă la diabeticii adulți poate fi evidențiată, în funcție de sensibilitatea metodei și perioada de evoluție a bolii, în aproximativ 20–80% din cazuri.

2. Patogenia

În prezent există numeroase argumente ce dovedesc legătura strânsă dintre complicațiile vasculare (arteriale) diabetice și severitatea tulburărilor metabolice (hiperglicemice, în primul rând). De complicațiile nervoase ale diabetului, în speță de apariția neuropatiei autonome, sunt răspunzătoare tulburările biochimice complexe de la nivelul nervilor periferici. Întrucât metabolismul de la nivelul acestora este dependent de oxidarea glucozei, iar prelucrarea (asimilarea) glucozei la nivelul celulei nervoase nu este un proces insulino-dependent, răspunzătoare de declanșarea mecanismelor biochimice patologice este hiperglicemia, respectiv concentrația intracelulară crescută de

Scanned with OKEN Scanner

glucoză. La baza alterărilor, inițial funcționale, apoi structurale, ale celulei nervoase stă perturbarea poliolilor și a mioinozitolului. Consecința creșterii nivelului glucozei în celula nervoasă este intensificarea formării de polioli, în cadrul căreia, în prima etapă, glucoza liberă, sub acțiunea aldozoreductazei, se transformă în sorbitol, ce la rândul său, datorită sorbitoldehidrogenazei, trece în fructoză.

Cu toate că acțiunea osmotică directă a poliolilor (sorbitol, fructoză), ce se acumulează în interiorul neuronilor și al tecii Schwann, nu poate fi exclusă, cercetări recente demonstrează că alterarea metabolismului mioinozitolului și consecințele acesteia joacă un rol hotărâtor în dezvoltarea complicațiilor la nivelul sistemului nervos. Datorită faptului că molecula de mioinozitol reprezintă un substrat al fosfolipidelor membranare (fosfoinozitide), va fi alterat, în mod secundar, și metabolismul fosfolipidic.

Toate acestea conduc la tulburări funcționale ale enzimelor de membrană (printre altele, ATP-aza Na-dependentă), un rol în acest proces având și scăderea activității proteinkinazei C.

Scăderea activității ATP-azei Na-dependente duce, pe de o parte, printr-un cerc vicios, la accentuarea acumulării intracelulare a mioinozitolului, iar pe de altă parte la alterarea funcției pompei de Na și, în consecință, la creșterea concentrației intraaxonale de Na.

Din punct de vedere clinic și al severității, neuropatia autonomă prezintă un tablou variat. Aceasta poate fi mult timp asimptomatică sau se poate manifesta prin simptome care influențează semnificativ calitatea vieții, afectând orice țesut sau organ cu inervație autonomă: aparatul gastrointestinal, urogenital, cardiovascular, endocrin, pupila și diverse aspecte metabolice. Pentru că interesările pot apărea independent unele de altele, fiindcă aceste aparate au inervație dublă (simpatică și parasimpatică), iar tulburările simpatice și parasimpatice nu se produc concomitent, tabloul clinic poate îmbrăca o coloratură polimorfă.

Manifestările clinice ale neuropatiei autonome sunt descrise detaliat în literatura de specialitate. Noi ne limităm la cele ce urmează.

1. *Cardiovasculare:*
– tahicardie de repaus;
– hipotensiune arterială ortostatică.
2. *Gastrointestinale:*
– disfagie;
– pirozis;
– gastropareză (anorexie, grețuri, vărsături, senzație de plenitudine gastrică postprandială);
– constipație;
– diaree;
– incontinență anală nocturnă.
3. *Urogenitale:*
– vezică neurogenă (micțiuni rare, senzație de golire incompletă a vezicii, pierderi de urină după micțiune, jet urinar slab, incontinență prin preaplin, infecții urinare recidivante);

Scanned with OKEN Scanner

– tulburări sexuale (impotență, ejaculare retrogradă).

4. *Tulburări de vasomotricitate și sudorație:*
– anhidroză diabetică;
– transpirații postalimentare.

5. *Tulburări ale musculaturii pupilare:*
– pupilă îngustă;
– modificări ale reflexului pupilar.

6. *Tulburări metabolice:*
– hipoglicemie asimptomatică;
– hipoglicemie severă, prelungită.

3. **Cardiovasculare**

În cazul neuropatiei autonome diabetice, cel mai frecvent este afectat aparatul circulator. Disfuncția sistemului parasimpatic devine permanentă, produce tahicardie de repaus (bazală), prezentă și în somn, neinfluențată de modificarea poziției corpului (ortostatism) sau de efort; aritmia respiratorie fiziologică nu se mai manifestă.

Hipotensiunea arterială ortostatică se observă rar, fiind o consecință a alterării simpatice pronunțate, ce apare mai târziu în evoluția bolii. În ortostatism, tensiunea arterială (sistolică și diastolică) scade semnificativ: sistolica cu >30 mmHg, diastolica cu >20 mmHg, ceea ce produce amețeli și colaps, simptome ce pot fi confundate uneori cu acelea ale hipoglicemiei.

După unii autori, la apariția acestor manifestări participă atât eliminarea scăzută (în circulație) de noradrenalină la modificarea poziției corpului din clinostatism în ortostatism (rezultatul disfuncției simpatice), cât și absența reacției vasculare la catecolamine (prin vasoconstricție).

De asemenea, se pot evidenția modificări în secreția urinei.

Administrarea de insulină, prin scăderea volumului plasmatic, poate accentua hipotensiunea ortostatică.

4. **Gastrointestinale**

Semnele clinice legate de disfuncția stomacului și a intestinelor sunt puțin frecvente, semnalându-se în general după o evoluție îndelungată a bolii, deși, uneori, pot apărea chiar în copilărie.

Tulburarea esofagiană se traduce prin simptome discrete (pirozis), în cazuri severe putând să apară disfagie și refluxul gastroesofagian.

Gastropareza diabetică, manifestată prin evacuarea lentă a stomacului, dilatația acestuia și aclorhidrie, este responsabilă de prezența inapetenței, vărsăturilor și senzației de plenitudine postprandială.

Disfuncția tractului intestinal are ca semn clinic important diareea, cel mai frecvent cu apariție periodică și durată variabilă (ore sau zile), uneori intermitentă și însoțită de colici abdominale.

Scanned with OKEN Scanner

Ea este mai zgomotoasă în cursul nopții, când poate apărea și incontinența anală.

Uneori, diareea are caracter steatoreic, necesitând diagnostic diferențial cu celiachia și insuficiența pancreatică exogenă.

Nu rareori este prezentă patologia colecistului, cel mai frecvent asimptomatică sau manifestată prin colecistită sau litiază biliară.

Gastroenteropatia diabetică încă nu are un substrat anatomopatologic bine precizat; alături de alterarea inervației autonome, după unele studii recente, un posibil rol l-ar putea juca și modificarea secreției unor hormoni (gastrina, motilina, somatostatina).

5. **Urogenitale**

La copiii diabetici trebuie subliniată importanța vezicii neurogene, iar la adolescenți și adulți, apariția tulburărilor sexuale.

Disfuncția vezicii urinare, cu toate că induce un reziduu postmicțional important, rămâne mult timp asimptomatică. Când devine clinic aparentă, ea se manifestă prin tulburări de micțiune, micțiuni rare, senzație de micțiune incompletă și jet slab. Atonia vezicală severă se traduce prin incontinență (prin preaplin), iar atunci când se prelungește, prin infecție urinară cronică.

6. **Tulburări de sudorație**

În afectarea simpatică manifestă poate apărea anhidroza diabetică, cu diferență netă între jumătatea superioară a corpului, unde există transpirație abundentă, și jumătatea inferioară a corpului, cu transpirație mult diminuată. Rezultat al alterării simpatice este, de asemenea, transpirația postprandială difuză a feței.

7. **Tulburări pupilare**

Rezultatul alterării inervației pupilare este mioza, neinfluențată de întuneric și respectiv întârzierea sau absența reflexului fotomotor.

Absența dilatației pupilare este consecința neuropatiei simpatice, în timp ce anomalia reflexului fotomotor este rezultatul alterării parasimpaticului.

8. **Perturbări metabolice**

La indivizii nediabetici, în cazul hipoglicemiei crește secreția unor hormoni (glucagon, catecolamine, GH, ACTH, cortizol), ceea ce are ca rezultat normalizarea glicemiei. Dintre aceștia, rolul determinat în corectarea hipoglicemiei acute îl au glucagonul și catecolaminele.

Secreția de glucagon, după părerea majorității autorilor, este influențată de parasimpatic. Acest fapt este susținut de Bloom și colab., care după

Scanned with OKEN Scanner

administrarea de atropină sau după vagotomie chirurgicală au relevat un nivel scăzut al glucagonului, atât „à jeun" cât și ca răspuns la hipoglicemie (studiile altor autori nu au confirmat aceste observații).

În general, este acceptat că secreția de catecolamine este mediată de simpatic și că hipotalamusul are un rol hotărâtor în activarea sistemului simpatoadrenergic. În condiții fiziologice, în cazul unei hipoglicemii, pentru normalizarea acesteia, hotărâtoare este acțiunea glucagonului, catecolaminele fiind răspunzătoare de manifestările clinice secundare activării sistemului adrenergic. Este cunoscut faptul că, la diabetici, răspunsul glucagonului față de hipoglicemie poate fi alterat, datorită fie neuropatiei parasimpatice subclinice, fie, conform altor opinii, datorită defectului intrinsec al celulelor alfa, sensibilității scăzute a acestora față de glicopenie, sau alterării receptorilor lor pentru glucoză. Ternand și colab., studiind copiii cu tendință pronunțată la hipoglicemie, supuși perfuziilor cu arginină (care stimulează direct celulele alfa), arată că secreția de glucagon este normală. Cu toate că ei nu au studiat răspunsul la hipoglicemie și nici funcția sistemului nervos autonom, consideră că acest hormon nu influențează în nici un fel labilitatea metabolică a acestor categorii de pacienți.

În cazul perturbării secreției de glucagon, răspunsul adrenergic vine în prim plan, crescând importanța acestuia în corectarea hipoglicemiei.

Amiel și colab., inducând o hipoglicemie moderată la copiii diabetici, au observat un răspuns glucagonic scăzut comparativ cu copiii sănătoși, în timp ce reacția adrenergică este crescută atât la copiii diabetici cât și la cei sănătoși, în comparație cu adulții.

Răspunsul adrenergic față de hipoglicemie, în cazul diabeticilor, se poate reduce o dată cu evoluția bolii, ceea ce denotă o alterare a sistemului simpatic.

Frier și colab. au arătat că la diabeticii cu funcție simpato-adrenergică normală supuși stimulării hipoglicemice există un răspuns adrenergic subnormal și un răspuns hipotalamic scăzut, presupunând astfel că, în aceste cazuri, pragul hipoglicemic al hipotalamusului este mai scăzut decât la indivizii sănătoși.

Alterarea sistemului simpatic poate provoca absența, în caz de hipoglicemie, a simptomelor adrenergice de alertă și, din acest motiv, bolnavii pot ajunge, fără semne premonitorii, în stare de neuroglicopenie gravă. Cu toate acestea, numai la o parte dintre bolnavii cu neuropatie diabetică gravă se poate demonstra absența semnelor premonitorii (de alertă).

9. **Posibilități profilactice și terapeutice**

În general, este recunoscut faptul că, în cazul neuropatiei diabetice autonome preclinice, alterările funcționale sunt reversibile. Mai târziu, când manifestările clinice sunt prezente, tulburările devin ireversibile și greu influențabile terapeutic. Deși există posibilități de tratament simptomatic, cercetările recente privind patogeneza susțin că profilaxia și tratamentul patogenic sunt căi mai sigure.

Scanned with OKEN Scanner

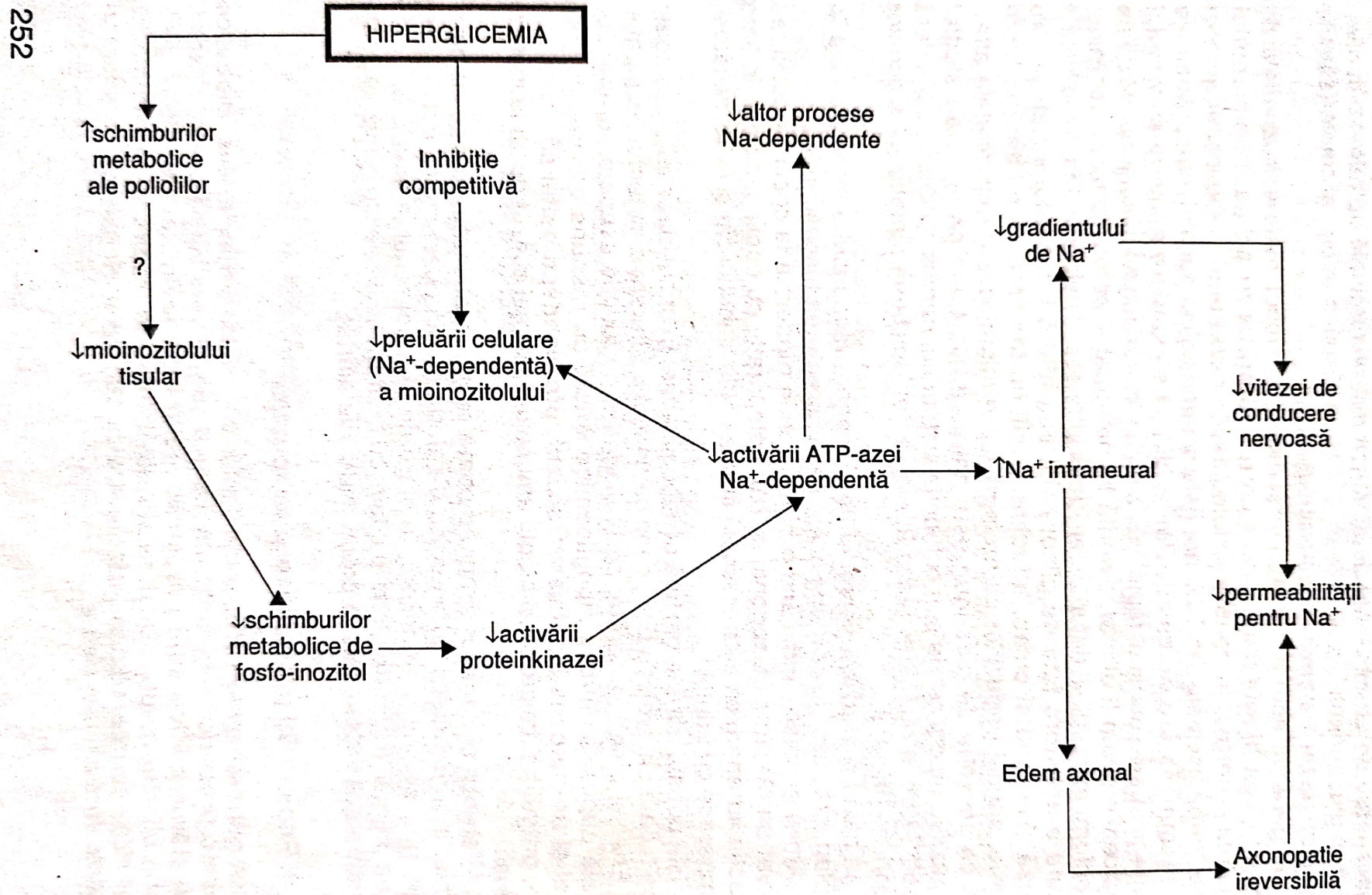


Figura 1. Modificările biochimice nervoase la pacienții diabetici (după Greene, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

După mai mulți autori, tratamentul de lungă durată cu pompa de insulină oferă un control metabolic bun și o ameliorare a tulburărilor sistemului nervos autonom.

Cercetările lui Fraser și Porte au arătat că, dacă există alterări ale sistemului nervos autonom încă din momentul stabilirii diagnosticului de diabet zaharat, nu se obțin ameliorări nici după un an de terapie convențională cu insulină.

După experiența noastră, dacă se aplică un tratament insulinic intensiv la copiii diabetici (comparativ cu tratamentul insulinic convențional), se poate preveni disfuncția autonomă, respectiv se poate întârzia aceasta.

Conform acestor observații, normalizarea constantă a glicemiei este un factor eficient de prevenire a complicațiilor sistemului nervos autonom.

Cunoașterea mai precisă a proceselor biochimice patogenice (alterarea metabolismului poliol și mioinozitol) impune posibilitatea tratamentului cu inhibitori de aldozoreductază și cu mioinozitol. Cercetări pe animale confirmă că administrarea acestor substanțe poate ameliora viteza de conducere nervoasă (scăzută la nivelul nervilor periferici), activitatea ATP-azei Na-dependente, precum și alterările structurale precoce.

Asemenea rezultate au fost raportate și la om, dar există încă multe discuții și contradicții, studii recente arătând că tratamentul cu inhibitori de aldozoreductază a ameliorat atât funcția sistemului autonom cât și manifestările clinice ale neuropatiei.

Cu toate că datele de mai sus necesită încă argumente pozitive, utilizarea profilactică și terapeutică a acestor substanțe pare promițătoare.

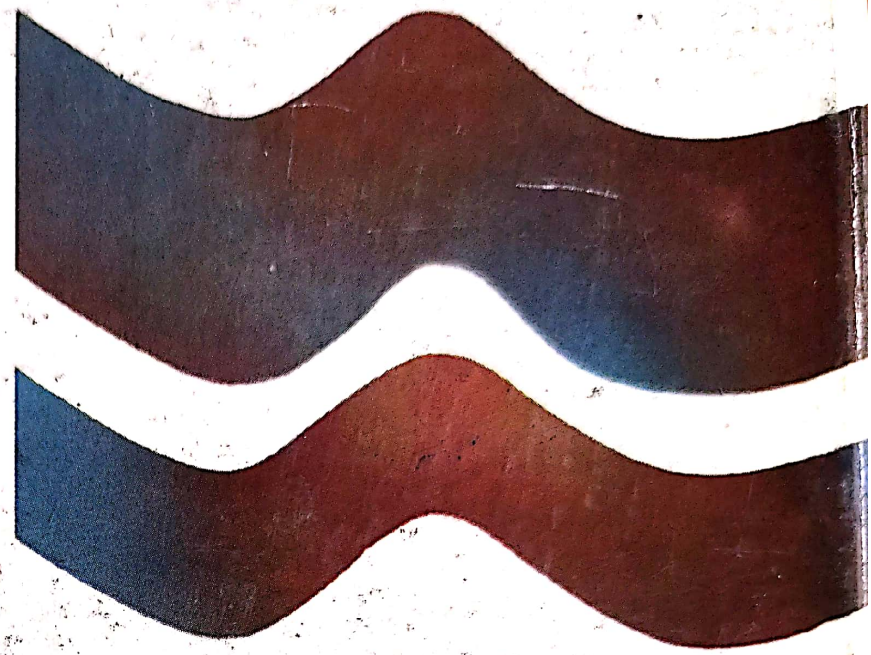
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AMIEL, S.A., SIMONSON, D.C., SHERWIN, R.S. et al., J. Pediatr., 1987, 110, 853.
2. BLOOM, S.R., VAUGHAN, N.J.A., RUSSEL,R.C.G., Lancet, 2, 546, 1974, 11, 546.
3. FAERMAN, I., FACCLO, E., MILER, R., Diabetes, 26, 1147, 1977, 26, 1147.
4. FRASER, D.M., CAMPNELL, I.W., EWING D.J. et al., Diabetes, 1977, 26, 546.
5. GRIER, B.M., Diab. Med. , 1986, 3, 513.
6. GREENE, D.A., WINEGRAD, A.L., Diabetes, 1979, 28, 878.
7. PAGE, M. , WATKINS, P.J., Lancet, 1978, 1, 14.
8. PORTE, D., GRAF, R. J. , HALTER, J. B. et al., Am. J. Med., 1981, 70,195.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

EDITURA
DE
VEST



...Acordarea îngrijirilor potrivite vârstei și educarea tuturor copiilor și adolescenților cu diabet și a familiilor lor.

Asigurarea materială necesară autocontrolului pentru toți copiii și adolescenții cu diabet zaharat.

Din „Declarația de la Kos”

10.500 Lei

ISBN 973-36-0281-7